INSTITUTUL DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE-IAŞI

Prof. dr. E. GRIGORESCU
Asist. URSULA STĂNESCU

FARMACOGNOZIE

VOL. II

IAŞI
1964

DERIVATI AI METABOLISMULUI AMINOACIZILOR

Scanned with OKEN Scanner

C U P R I N S

	pag.
ALCALOIZI (generalităţi)	1
Nomenclatura	3
Istoric	3
Răspîndirea	7
Structura	29
Clasificarea alcaloizilor	34
Prepararea alcaloizilor	38
Proprietăţi fizico-chimice	44
Metode de dozare ale alcaloizilor	48
Acţiune terapeutică	59
Intrebuinţări	60
GENALCALOIZII	61
ALCALOIZI DERIVATI DE LA GLICOCOL	63
Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu imidazolic	65
Folium Jaborandi	65
Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu purinic	68
Folium Theae	69
Semen Cacao	70
Semen Coffeae	72
Semen Colae	73
Produse ce conţin alantoină	76
Folium et radix Symphyti	76
ALCALOIZI CU STRUCTURA INDOLICA DERIVATI DE LA TRIPTOFAN	78
Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu indolic	84
Teonanacatl	84
Semen Strychni	87
Secale cornutum	95
Ololiuqui	118
Herba Vincae roseae	120

pag.
Semen Physostigmae 126
Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu carbolinic 129
Herba Passiflorae 129
Herba Vincae minoris 131
Radix Rauwolfiae 133
Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu chinoleinic 146
Cortex Chinae 148
Amanita muscaria 161
ALCALOIZI DERIVATI DE LA FENILALANINA 166
Produse ce conţin alcaloizi derivaţi din fenilalaninã 168
Herba Ephedrae 168
Fructus Capsici 170
Peyotl 173
Rhizoma Hydrastidis 178
Curara 180
Erythrina sp. 191
Folium Boldo 192
Opium 195
Hasiş 220
Kawa-Kawa 223
Capita Papaveris immaturi 225
Flores Rhoeados 226
Cortex Berberidis 227
Herba et radix Chelidonii 233
Radix Ipecacuanhae 238
Semen et bulbus Colchici 245
ALCALOIZI DERIVATI DIN LIZINA-ORNITINA 255
Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu tropanic 262
Folium et radix Belladonnae 262
Rhizoma Scopoliae 272
Folium Hyoscyami 273
Folium Stramonii 277
Folium Cocae 280
Folium Nicotianae 288
Fructus Conii 297
Herba Lobeliae 299
Cortex Granati 303
Nuca de betel 305
Alcaloizi cu nucleu pirolizidinic şi chinolizidinic 309

Scanned with OKEN Scanner

pag.
ALCALOIZI A CAROR BIOGENEZA SE REALIZEAZA PRIN INTERMEDIUL ACETILCOENZIMEI A 313
Tuber Aconiti 314
Rhizoma Veratri 323
Alcaloizi cu nucleu sterolic utilizaţi în semisinteza hormonilor steroizi 332
TIOGLICOZIDE SI GLICOZIDE CIANOGENETICE 337
Semen Sinapis nigrae 346
Semen Amygdali 349
Flores Sambuci 351
ADENDA 353

Scanned with OKEN Scanner

A L C A L O I Z I
(generalităţi)

Capitolul ce se ocupă cu studiul produselor ce conţin alcaloizi reprezintă,poate,cel mai important capitol al farmacognoziei. Produsele vegetale ce conţin alcaloizi au prin compoziţia lor chimică o deosebită importanţă terapeutică, iar constituenţii extraşi din aceste produse au reprezentat nu numai tot atîtea medicamente importante, dar au deschis şi noi căi în chimia medicamentelor de sinteză,ca şi în terapeutică.

In practica farmaceutică, alcaloizii în stare pură fac parte din grupul de substanţe cu cea mai frecventă utilizare.

Prin această prismă,a importanţei lor deosebite,trebuie considerat întregul capitol tratînd despre alcaloizi.

Denumirea de alcaloid, care înseamnă corp cu proprietăţi alcaline (alcali = alcalin, eidos = asemănător), a fost pentru prima oară utilizată de către farmacistul Meissner, în 1818, cînd acesta izola veratrina, epocă cînd în chimie, singurul corp cu reacţie alcalină cunoscut şi care conţinea N în moleculă, era amoniacul. E drept, în primii ani ai secolului XIX mai fuseseră izolate, tot din produse vegetale, unele substanţe sau fracţiuni cu proprietăţi alcaline, care, în molecula lor prezentau N şi care dădeau săruri cristalizate cu acizii, dar pînă atunci această nouă clasă de compuşi naturali încă nu fusese recunoscută ca atare.

Astăzi se cunosc numeroase substanţe naturale (proteine, amine biogene, vitamine, antibiotice, lecitine, aminoacizi) şi care toate sînt capabile de a forma săruri cu acizii, fără a fi incluse însă printre alcaloizi.

Datînd dintr-o epocă cînd teoria structurii nu stătea la

baza clasificării substanţelor, denumirea de alcaloid este astăzi depăşită, fiind dintr-un punct de vedere prea cuprinzătoare, din alte puncte de vedere prea restrînsă.

Astfel, toate corpurile amintite mai sus ca şi nenumărate produse de sinteză, deşi au proprietăţi asemănătoare, nu sînt cuprinse în această clasă de compuşi. Mai mult, unele din ele, aparţin regnului animal, sînt aproape identice cu cele din regnul vegetal, fiind reprezentate şi în acest gen (adrenalina, betainele). In schimb, unele substanţe cum ar fi amine sau amide alifatice, substituite sau nu la radicali aromatici, sînt considerate alcaloizi (capsaicina, efedrina).

Din aceste motive este greu de dat o definiţie a alcaloizilor.

Considerăm alcaloizi acele substanţe naturale, de origine vegetală, care conţin azot în moleculă, de regulă de natură heterociclică, au reacţie alcalină şi sînt dotate cu o intensă activitate terapeutică, fiind de cele mai multe ori toxici puternici.

In ultimul timp, în scopul conturării cît mai exacte a termenului "alcaloid" sînt aduse tot mai des argumente de natură biogenetică.

Incă din 1963, Hegnauer, propunea împărţirea compuşilor cu caracter alcaloidic în următoarele trei grupe:

- protoalcaloizii sau aminele biogene, care din punct de vedere biogenetic provin din decarboxilarea aminoacizilor;
- pseudoalcaloizii, prezentînd asemănări evidente cu alte clase de principii active de natură vegetală, nealcaloidice, cum ar fi triterpenele sau sterolii, avînd însă, în plus faţă de acestea, azot în moleculă;
- alcaloizii propriu-zişi, cuprind acei alcaloizi, care, pentru porţiunea moleculei care include azotul, dovedesc relaţii biogenetice precise cu anumiţi aminoacizi, în special din seria aminoacizilor ciclici: prolină, histidină, fenilalanină şi triptofan.

Se deosebesc de protoalcaloizi, prin faptul, că pentru formarea scheletului lor, sînt necesare mult mai multe trepte decît o simplă decarboxilare a aminoacidului la amină.

Nomenclatura.

Alcaloizii n-au fost denumiţi după formula lor structurală, formula de constituţie fiind în general mult mai tîrziu descoperită decît alcaloidul nou izolat.

In general, alcaloizii au primit denumirea după numele genului sau speciei vegetale din care au fost izolaţi pentru prima oară. Exemple în acest sens ar fi: papaverina, nicotina, hidrastina, berberina.

Unii alcaloizi au fost denumiţi după acţiunea farmacologică pe care o posedă: emetină, morfină. Proprietăţile fizice ale unor astfel de substanţe au fost utilizate şi ele pentru a denumi compuşii respectivi: higrina. O singură grupă de alcaloizi îşi datoresc numele unui cercetător. Este vorba de peletierine, descoperite de Tanret, care le-a dat această denumire în cinstea lui Pelletier, considerat ca unul din părinţii chimiei alcaloizilor.

Deoarece în aceeaşi plantă alături de alcaloizii principali apar şi alcaloizi secundari, aceştia din urmă sînt denumiţi adăugîndu-se fie un prefix, fie un sufix la numele alcaloidului principal. Acesta este cazul pentru:

chinină-chinidină,

efedrină-pseudoefedrină.

Se mai întîlnesc pentru alcaloizii secundari diverse transpuneri în denumirea alcaloidului principal, cum ar fi spre exemplu: narcotină-cotarnină-tarconină.

Bazele izomere sînt denumite în general introducîndu-se diverse prefixe cum ar fi: pseudo, izo, neo, epi, allo, uneori la acestea adăugîndu-se şi litere greceşti.

In general, pentru compusul de bază al unei familii de alcaloizi, N-demtilat, se utilizează prefixul nor.

Istoric.

Istoricul alcaloizilor reprezintă unul din cele mai frumoase capitole ale activităţii farmaciştilor din toate timpurile. Prin proprietăţile şi constituţia lor, alcaloizii au constituit întotdeauna o piatră de încercare pentru cercetătorii din domeniul

chimiei de extracţie şi de sinteză.

Produse cu conţinut de alcaloizi erau cunoscute de foarte multă vreme. Incă din secolul VII î.e.n., medicii egipteni cunoşteau acţiunea analgetică a opiului şi îl foloseau în scopuri terapeutice.

Despre extracţia opiului, prin crestarea capsulelor de mac sau prin presarea plantei verzi, vorbeşte deja Theophrast din Eresos (secolul III î.e.n.) în operele sale.

Multe dintre plantele ce conţin alcaloizi şi care din această cauză sînt utilizate şi astăzi, au jucat în anumite epoci ale antichităţii sau ale Evului Mediu un rol atît de important, încît, deseori, istoria lor se împleteşte strîns cu elementele de cult ale diverselor popoare.

Un exemplu tipic în acest sens, îl reprezintă Mandragora officinalis (Solanaceae).

Astfel, fructele de mandragora se găsesc reprezentate pe pereţii mormintelor faraonilor, fiind privite de egipteni ca simbol al dragostei eterne şi al fertilităţii.

Aceleaşi fructe, sub denumirea de "dudaim" pot fi regăsite în biblie (Moise, cartea I, cap.30), însemnînd în traducere "mere ale dragostei".

De altfel, mandragora a fost planta cea mai renumită în Evul Mediu, dar şi cea mai temută.

In scopuri oculte, se foloseau în special rădăcinile de Mandragora officinalis, iar recoltarea acestora, era legată, după credinţa din acea vreme, de numeroase pericole.

Theophrast descrie modul "cel mai sigur" de recoltare al rădăcinilor, planta trebuind să fie înconjurată de către recoltatori de trei ori cu sabia în mînă, în care timp, faţa trebuia ţinută mereu spre apus. In acelaşi timp, o a doua persoană, trebuia să danseze în cerc, cîntînd cîntece de dragoste.

Mai exact este descrisă ceremonia dezgropării acestei plante de către istoricul iudeu Josephus Flavius (37 e.n.), din care cităm: "...valea care se află în partea de nord a oraşului Maherus se numeşte Baara şi produce o rădăcină minunată. Aceasta

este de culoare roşie aprinsă, iar seara emană radiaţii roşii.

Este foarte greu să se rupă din pămînt această plantă deoarece se apără de cel ce se apropie de ea; la orice atingere, moartea este sigură. Totuşi se poate obţine pe altă cale: se sapă de jur împrejurul ei astfel, încît numai un rest al ei rămîne invizibil. Apoi se leagă un cîine de plantă, şi cînd acesta vrea să urmeze pe cel ce l-a legat de plantă, smulge rădăcina, murind însă în locul celui care doreşte drogul".

Această descriere reprezintă un exemplu tipic de camuflaj mistic al unor operaţii foarte materiale, dar prin care cei interesaţi, punînd într-o lumină de temut obiectul ocupaţiei lor, îşi păstrau prestigiul misterios în faţa celor neiniţiaţi şi totodată scăpau de concurenţii nedoriţi.

Rădăcina era folosită ca amulet şi talisman, dar totodată, extractele preparate în vin din rădăcinile de mandragora erau folosite deja cu 100 de ani î.e.n. de către medicii din Alexandria pentru a provoca bolnavilor ce aveau diverse dureri un somn liniştitor.

Se pare că şi băutura "Lethe" a vechilor greci, care aducea cu sine uitarea, avea la bază un extract de mandragoră. Intradevăr, la administrarea unui extract concentrat de mandragora, se constată dispariţia temporară a memoriei.

Nu mai puţin interesant este faptul că mandragora a jucat un rol însemnat şi în unele războaie. Aşa spre exemplu, cînd generalul cartaginez Maharbal a trebuit să întreprindă o expediţie de pedepsire a unui popor african despre care se ştia că-i place băutura, el s-a retras aparent, după primele insuccese militare, lăsînd în urma lui pe cîmpul de luptă un însemnat depozit de vin căruia însă, în prealabil îi adăugase un concentrat de mandragoră. Africanii s-au îmbătat cu vinul astfel "întărit", încît la atacul lui Maharbal n-au fost capabili să se apere, psihicul fiindu-le complet schimbat în urma drogării.

S-ar părea că mandragora a fost primul drog psihotrop de luptă utilizat; sigur însă, este primul despre a cărui aplicare în practica militară există documente scrise.

este de culoare roşie aprinsă, iar seara emană radiaţii roşii.

Este foarte greu să se rupă din pămînt această plantă deoarece se apără de cel ce se apropie de ea; la orice atingere, moartea este sigură. Totuşi se poate obţine pe altă cale: se sapă de jur împrejurul ei astfel, încît numai un rest al ei rămîne invizibil. Apoi se leagă un cîine de plantă, şi cînd acesta vrea să urmeze pe cel ce l-a legat de plantă, scoate rădăcina, murind însă în locul celui care doreşte drogul".

Această descriere reprezintă un exemplu tipic de camuflaj mistic al unor operaţii foarte materiale, dar prin care cei interesaţi, punînd într-o lumină de temut obiectul ocupaţiei lor, îşi păstrau prestigiul misterios în faţa celor neiniţiaţi şi totodată scăpau de concurenţii nedoriţi.

Rădăcina era folosită ca amulet şi talisman, dar totodată, extractele preparate în vin din rădăcinile de mandragora erau folosite deja cu 100 de ani î.e.n. de către medicii din Alexandria pentru a provoca bolnavilor ce aveau diverse dureri un somn liniştitor.

Se pare că şi băutura "Lethe" a vechilor greci, care aducea cu sine uitarea, avea la bază un extract de mandragoră. Intradevăr, la administrarea unui extract concentrat de mandragora, se constată dispariţia temporară a memoriei.

Nu mai puţin interesant este faptul că mandragora a jucat un rol însemnat şi în unele războaie. Aşa spre exemplu, cînd generalul cartaginez Maharbal a trebuit să întreprindă o expediţie de pedepsire a unui popor african despre care se ştia că-i place băutura, el s-a retras aparent, după primele insuccese militare, lăsînd în urma lui pe cîmpul de luptă un însemnat depozit de vin căruia însă, în prealabil îi adăugase un concentrat de mandragoră. Africanii s-au îmbătat cu vinul astfel "întărit", încît la atacul lui Maharbal n-au fost capabili să se apere, psihicul fiindu-le complet schimbat în urma drogării.

S-ar părea că mandragora a fost primul drog psihotrop de luptă utilizat; sigur însă, este primul despre a cărui aplicare în practica militară există documente scrise.

Astăzi, cunoscîndu-se compoziţia chimică a drogului şi ştiind că alături de scopolamină - alcaloidul principal - rădăcina mai conţine şi hiosciamină, efectele psihotrope sînt perfect explicabile, scopolamina fiind şi astăzi utilizată în scopul, condamnabil, de "spălare a creierului".

Dar şi alte plante ce conţin alcaloizi au jucat un rol important în diverse epoci.

Astfel, Hyoscyamus niger mai poartă şi astăzi denumirea de Herba Apollinaris, care aminteşte de folosirea de către preotesele din templele lui Apollo, la vechii greci, a acestui drog, pentru a cădea într-o stare de transă, din care să-şi poată bolborosi oracolele.

Interesant este şi faptul, că oraşul Pilsen îşi datorează numele măselariţei.

Oraşul era cunoscut din secolul XV pentru berea sa; pentru a "întări" însă, sorturile mai puţin alcoolizate de bere, în jurul oraşului au fost efectuate culturi întinse de Hyoscyamus, extractele obţinute din seminţe, fiind adăugate berii deficiente. In limba germană, măselariţa se numeşte Bilsenkraut, iar cu timpul, denumirea, uşor transformată, a trecut asupra oraşului şi asupra berii, devenind Pilsen.

Abia în 1507 s-a interzis utilizarea acestor seminţe pentru prepararea berii.

De altfel, Oleum Hyoscyami, obţinut prin macerarea frunzelor cu ulei de floarea-soarelui, la cald, a jucat un important rol în istoria religiei, fiind componentul principal în acele atît de temute "unsori ale vrăjitoarelor".

Asupra acestui aspect însă, vom mai reveni în cadrul monografiei Folium Hyoscyami.

Ne vom opri doar la aceste cîteva exemple date, deoarece, considerăm, că dacă s-ar încerca să se expună istoricul drogurilor ce conţin alcaloizi, s-ar putea scrie o carte întreagă doar asupra acestui subiect. Au fost expuse totuşi cele cîteva date de mai sus pentru a demonstra faptul că, într-un fel sau altul, alcaloizii reprezintă unul din capitolele importante ale culturii umane.

Scanned with OKEN Scanner

Trecînd la istoria modernă a alcaloizilor, trebuie amintit, că, în 1792, Fourcroy, preparînd un macerat din scoarţa de china, cu proprietăţi bazice, se fereşte să tragă o concluzie, încorsetat fiind de concepţiile epocii, după care plantele nu pot să sintetizeze decît substanţe neutre şi acide.

Acelaşi lucru se întîmplă în 1803 cu chimistul Derosne care, extrăgînd o substanţă cristalizată din opium (o numeşte "magisterium opii"), atribuie reacţia sa alcalină proprietăţilor hidroxidului de potasiu pe care l-a folosit la extracţie.

Abia în 1817, farmacistul Sertürner reuşeşte să indice o metodă precisă de extracţie a unui compus pur, cristalizat din opium, pe care l-a caracterizat, i-a determinat fără nici o ezitare reacţia bazică şi l-a denumit morfină.

In anii următori, alţi doi farmacişti, Pelletier şi Caventou pun bazele chimiei alcaloizilor descoperind şi izolînd stricnina, brucina, chinina, colchicina, narceina, tebaina. De atunci, din plante au fost extraşi peste 800 de alcaloizi, numărul lor fiind în continuă creştere, iar unii dintre ei reprezintă medicamente de bază ale celor mai moderne scheme de tratament. In acelaşi timp, sinteza unora dintre ei, cum ar fi rezerpina şi stricnina constituie cea mai mare victorie a chimiei organice moderne deschizînd şirul spectaculoaselor sinteze ale vitaminei B_{12}, oxitocinei, insulinei.

Răspîndirea.

După cum se ştie, metabolismul bazal se desfăşoară la toate plantele verzi în acelaşi mod, în timp ce metabolismul aşa numit secundar, prezintă o deosebită variabilitate, fapt ilustrat chiar de compoziţia chimică extrem de diferită a plantelor.

Astăzi se cunosc multe plante ce sintetizează alcaloizi, sinteza acestora ţinînd de metabolismul secundar.

Pînă nu de mult, cînd numărul de alcaloizi descoperiţi era redus, se credea că un alcaloid este specific unei anumite plante şi el nu este răspîndit nici măcar în speciile vecine.

Scoala lui Orehov, care a studiat peste 600 de plante din punct de vedere al conţinutului în alcaloizi, a ajuns la alte con-

cluzii ce se verifică tot mai temeinic, pe zi ce trece.

Astăzi se cunosc peste 800 specii repartizate în 111 familii şi care produc alcaloizi, numărul lor depăşind 6000

Speciile înrudite filogenetic conţin alcaloizi cu structură asemănătoare, cum ar fi alcaloizii cu nucleu izochinoleinic, din familiile Ranunculaceae, Berberidaceae, Lauraceae, Menispermaceae. In schimb, un acelaşi alcaloid poate fi întîlnit la specii aparţinînd unor familii foarte îndepărtate pe scara filogenetică; exemplu: berberina care a fost identificată în familiile Ranunculaceae, Apocynaceae, Rutaceae, Berberidaceae.

Pe de altă parte, tot berberina este utilizată şi drept caracter chemotaxonomic.

De altfel, astăzi, chemotaxonomia este un instrument preţios în multe cercetări de farmacognozie.

Prezenţa alcaloizilor la bacterii, alge sau muşchi n-a fost încă semnalată, în timp ce la ciuperci, aceştia apar foarte rar (Claviceps purpurea, Psylocybe mexicana).

Dintre Pteridophytae, singurele familii despre care se ştie că posedă alcaloizi sînt Equisetaceae şi Lycopodiaceae.

Nici gimnospermele nu sînt prea bogate în alcaloizi, principalele familii fiind Taxaceae-le şi Gnetaceae-le.

La Angiospermae, alcaloizii sînt foarte răspîndiţi, monocotiledonatele purtînd mai mult pseudoalcaloizi sterolici (Liliaceae, Amarylidaceae), în timp ce la dicotiledonate, numărul familiilor purtătoare de alcaloizi sînt deosebit de numeroase. Cele mai reprezentative familii sînt: Ranunculaceae, Monimiaceae, Berberidaceae, Papaveraceae, Solanaceae, Menispermaceae, Erytroxylaceae, Leguminosae, Rutaceae, Umbelliferae, Loganiaceae, Compositae, Rubiaceae, Lobeliaceae, Convolvulaceae.

In repartiţia pe organe, alcaloizii au fost descoperiţi în toate organele plantelor, în general însă la aceeaşi plantă predomină într-unul sau altul din organe, lipsind sau găsindu-se în cantităţi reduse în celelalte. In general, organele cele mai bogate în alcaloizi sînt seminţele şi organele periferice (scoarţele). Au fost însă găsiţi alcaloizi începînd de la rădăcină pînă la flori şi fructe.

In ceea ce priveşte locul de formare al alcaloizilor, acesta diferă de la o plantă la alta. La Solanaceae alcaloizii se formează în general în rădăcină. La speciile de Solanum (S. dulcamara, S. tuberosum) sediul solanidinelor se află însă în muguri. In multe cazuri, locul de depozitare al alcaloizilor nu corespunde cu cel de formare, iar în cadrul organelor în care alcaloizii se depozitează, acestia prezintă o preferinţă faţă de unele sau altele din celulele respectivului organ. Unele ţesuturi leagă activ alcaloidul, în acest sens exemplele cele mai reprezentative fiind celulele endocarpului pentru alcaloizii din Conium, unde acestea devin pur şi simplu un depozit de conţină, în timp ce la Datura stramonium, alcaloizii se depun de-a lungul peţiolului frunzelor şi a nervurii mediane.

Unii alcaloizi sînt foarte răspîndiţi în regnul vegetal, găsindu-se în plante ce aparţin unor familii foarte îndepărtate din punct de vedere filogenetic.

Aşa spre exemplu nicotina apare în specii vegetale aparţinînd la 13 familii:

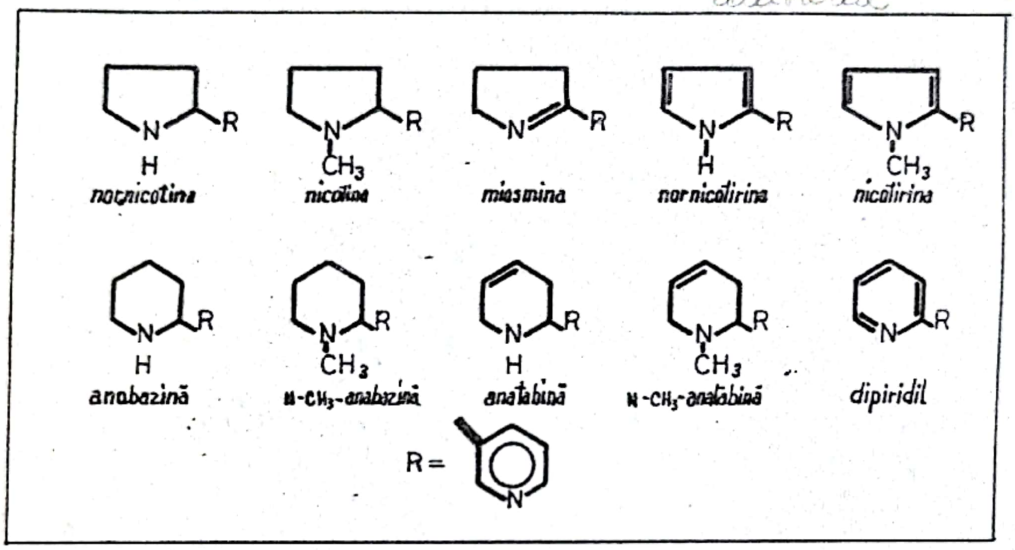
Solanaceae	Araceae	Asclepiadaceae
Chenopodiaceae	Compositae	Crassulaceae
Equisetaceae	Erythroxylaceae	Hippocastanaceae
Juglandaceae	Lycopodiaceae	Leguminosae
	Rosaceae	

Cu cît alcaloizii sînt mai complicaţi ca structură, deci şi ca schemă biogenetică, apar în tot mai puţine specii vegetale. Astfel, bazele morfinanice se găsesc doar în două ordine: Ranales şi Papaverales, dar morfina se găseşte doar la Papaver setigerum şi Papaver somniferum.

De obicei, în aceeaşi plantă sau produs se găsesc mai mulţi alcaloizi ce reprezintă o familie, fiind derivaţi de la un alcaloid de bază. Acesta reprezintă alcaloidul principal şi de la el iau naştere prin modificări structurale minime, concretizate în general prin apariţia unor substituenţi periferici grefaţi în diverse poziţii (în general grupări OH sau OCH_3) precum şi prin numărul sau poziţia unor duble legături, alcaloizi secundari.

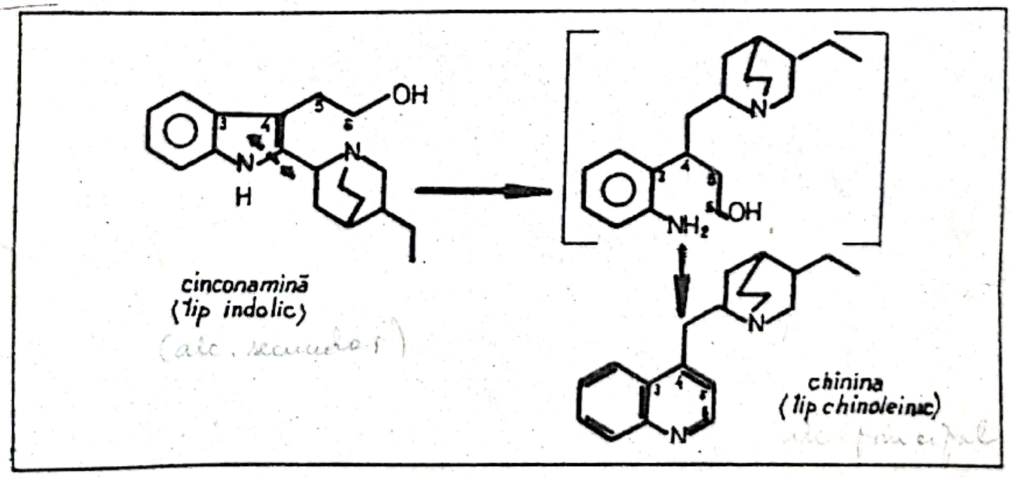
Alcaloizii aparţinînd la aceeaşi familie iau naştere pe o linie biogenetică comună.

Un exemplu în acest sens îl reprezintă alcaloizii derivaţi de nicotină şi anabazină din drogul Folium Nicotianae.



Alteori, alcaloizii secundari par a proveni pe o cale biogenetică total diferită de cea pe care s-au format alcaloizii primari. Deseori însă există relaţii strînse între biogeneza alcaloizilor primari şi secundari.

Un astfel de exemplu îl reprezintă alcaloizii din Cortex Chinae.



O importanţă deosebită în formarea şi natura alcaloizilor ce apar la diversele specii vegetale o au de asemeni variaţiile genetice, precum şi cele de mediu, în special cele ce ţin de climă sau sol.

In Mexic, cultivarea de Papaver somniferum (denumit de mexicani Amapola sau Adormidera) este interzisă, dar se cultivă o specie de mac sălbatic, Argemone mexicana.

S-a demonstrat prin analize chimice, că nu formează opiu şi nu conţine morfină. Dar ceea ce mult timp n-au ştiut botaniştii şi chimiştii, a fost descoperit de ţăranii mexicani: Acest mac sălbatic, crescut în clima tropicală şi în prezenţa cîtorva fire de mac autentic, se amestecă, formînd capsule care în stare imatură, pot da un produs foarte asemănător atît din punct de vedere macroscopic, cît şi al acţiunii farmacodinamice, cu opiul. Această curiozitate este exploatată de mexicani pentru a-şi prepara opiul pe care ei înşişi îl consumă.

Interesant este de asemeni faptul, că una din plantele cultivate în Australia pe scară largă în scopul extracţiei unor alcaloizi farmacodinamic activi, prezintă o variaţie a alcaloidului predominant care ţine, se pare, atît de climă cît şi de sol.

Această plantă, Duboisia myoporoides, cultivată în nordul Australiei, prezintă ca alcaloid principal scopolamina, fiind utilizată în scopul extracţiei acestui alcaloid pe scară industrială. Culturile din sudul Australiei poartă ca alcaloid predominant hiosciamina.

De asemeni, vîrsta joacă un rol important în elaborarea diverşilor alcaloizi. La plantele tinere de Datura, predomină în compoziţia alcaloidică scopolamina, în timp ce la bătrîneţe, frunzele aceleiaşi specii vegetale sînt mai bogate în hiosciamină.

In ce priveşte cantitatea în care alcaloizii se găsesc în plante, aceasta poate să fie foarte variată. Datorită mijloacelor moderne de ivestigaţie, pot fi decelate urme de alcaloizi în numeroase plante, însă s-a convenit să se socotească "plante cu alcaloizi" numai acelea, al căror conţinut alcaloidic trece de 1/10000. In general conţinutul în alcaloizi al diverselor produse se plasează sub 1% (0,1% la Secale cornutum; 0,45% la Radix Belladonnae).

Produsele ce conţin între 1 şi 3% alcaloizi sînt destul de rare. Sînt şi cîteva excepţii, cînd conţinutul în alcaloizi poate să fie foarte ridicat (16% la Cortex Chinae).

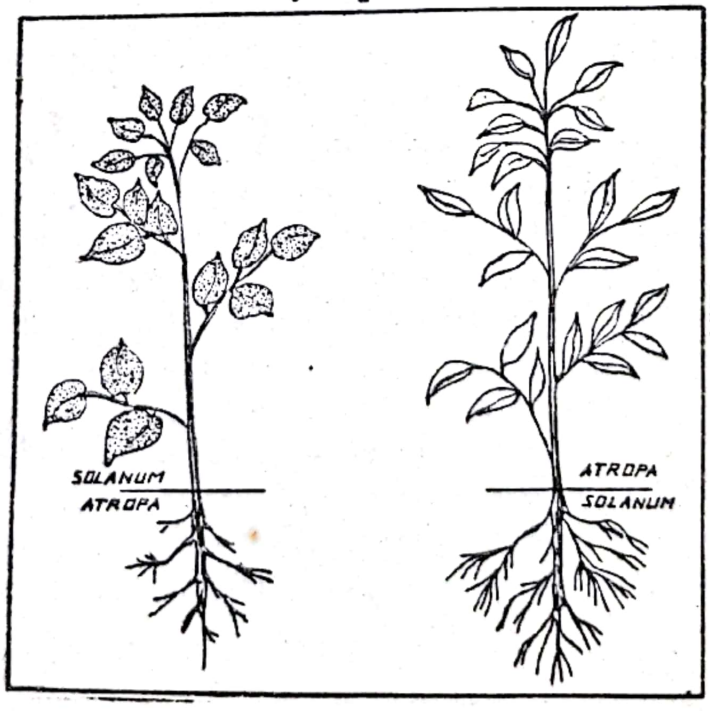
Biogeneza.

Problema biogenezei alcaloizilor este o problemă încă deschisă. Clarificarea sa a fost încercată de mult timp, însă rezolvarea integrală nu a fost realizată nici pînă astăzi. Abia cercetările din ultimii 3 ani, utilizînd mijloace de investigaţie moderne, au reuşit să aducă o oarecare lumină.

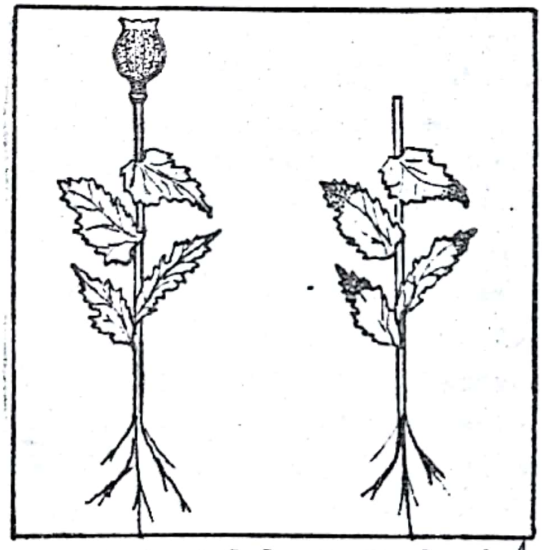
S-a constatat că, la plantele tinere, alcaloizii sînt localizaţi în organele vegetative, în punctele de creştere, deci în regiunile cu activitate fiziologică intensă, lucru de care trebuie să se ţină seama în considerarea biogenezei şi a rolului alcaloizilor în plantă.

Cu toate acestea, nu se poate spune cu precizie unde anume se formează alcaloizii. Se ştie că la unele specii (Atropa, Hyoscyamus) se formează în rădăcină de unde migrează apoi către celelalte organe.

Dacă se altoiesc tomate pe Atropa belladonna, Atropa fiind portaltoiul, după cîtva timp apar alcaloizi în altoi, adică în tomate. Invers, dacă tulpina de Solanum lycopersicum (tomate) serveşte drept portaltoi pentru altoiul format din Atropa, aceasta din urmă nu mai produce alcaloizi, lipsindu-i rădăcina. (fig 1A)



La Papaver somniferum alcaloizii apar după 3-4 zile de la germinare în rădăcină, iar după cîtva timp în latex. Latexul este localizat însă în cea mai mare cantitate în fructe (capetele de mac), ceea ce ar putea conduce la ideea că aici s-ar afla sediul principal al biogenezei. Dacă se decapitează tulpina de mac, atunci pot fi regăsiți alcaloizii la extremități, în vîrfurile frunzelor. În schimb, dozîndu-se cantitatea totală de alcaloizi din planta întreagă, se vor găsi cantități egale atît la plantele întregi cît și la cele fără fruct (decapitate). Acest fapt vine în sprijinul observației că alcaloizii sînt sintetizați în rădăcină de unde circulă migrînd către celelalte organe ale macului. (fig 13)



De asemenea, la plantulele de Berberis se formează în rădăcină, de unde apoi migrează în celelalte organe.

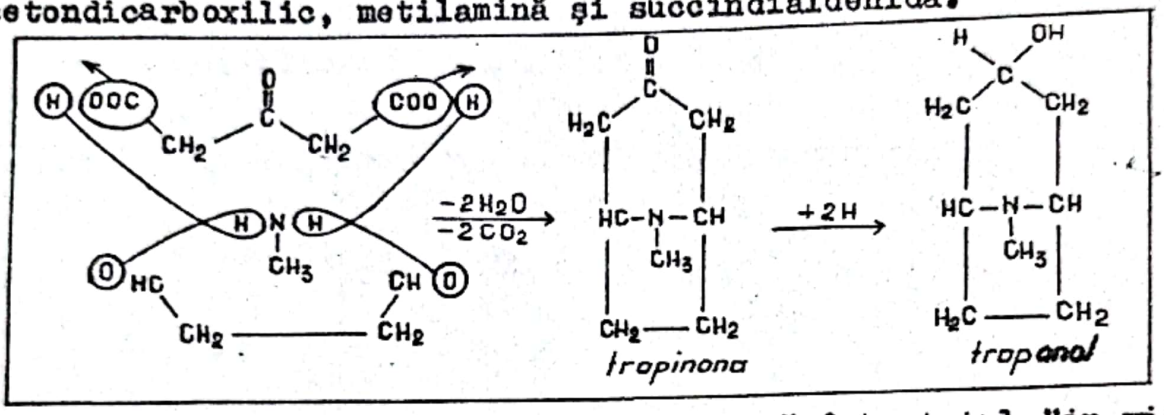
De la aceste constatări pînă la a trage concluzii generale însă, mai sînt multe lucruri de clarificat.

S-a dovedit că un rol deosebit de important în biosinteza alcaloizilor îl au aminoacizii, care ar constitui materialul de bază pentru formarea lor. În același scop, pot să servească produșii de degradare ai aminoacizilor, cum sînt aminele biogene care provin prin simpla decarboxilare ca și aldehidele rezultate în urma decarboxilării dezaminative a aminoacizilor.

S-ar putea considera că mecanismul formării alcaloizilor

din aceste substanţe decurge în sensul unei reacţii Mannich la care ar participa o amină, o aldehidă şi un compus capabil să se ionizeze eliminînd un proton, jucînd astfel rolul de catalizator acid.

In felul acesta s-ar putea explica formarea tropinei, combinaţie de bază a alcaloizilor tropanici, pornind de la acid acetondicarboxilic, metilamină şi succindialdehidă.

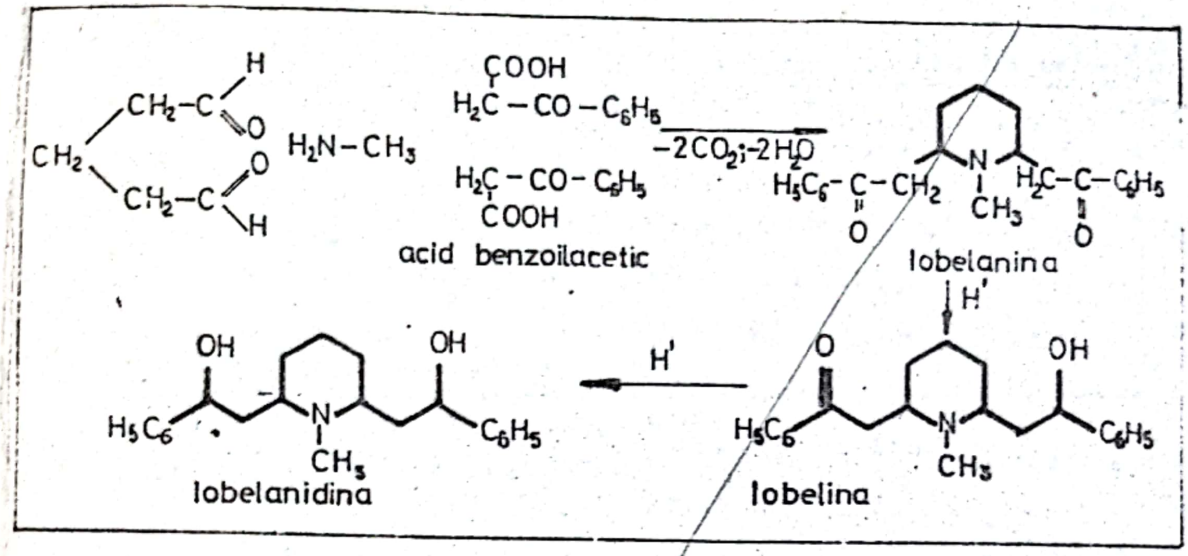


Această schemă nu a fost verificată întrutotul "in vivo", însă la elaborarea sa, în 1917, de către Robinson, a însemnat foarte mult. Pe de o parte reacţia decurge în soluţie apoasă şi în condiţiuni foarte blînde, deci apropiate de cele fiziologice. Pe de altă parte, Robinson a imaginat astfel de scheme la care să participe, pe cît posibil, substanţe ce se găsesc în organismul vegetal, care au fost verificate în laborator iar unele din ele constatate parţial şi în organismul viu. Aceste scheme au căpătat denumirea de sinteze pseudofiziologice.

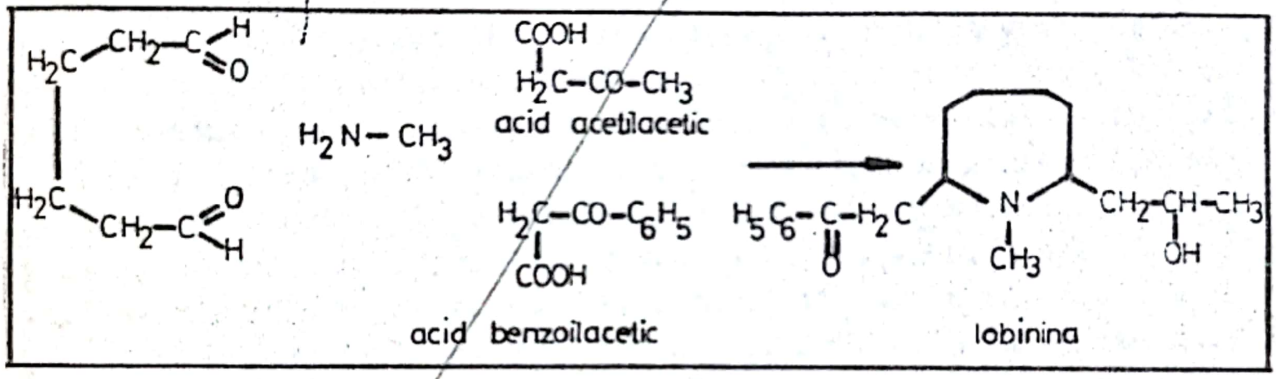
De-a lungul anilor au fost elaborate mai multe sinteze pseudofiziologice, pornind de la lucrările lui Robinson care reuşise să pună în evidenţă, în ţesuturile speciei Hyoscyamus muticus şi Hyoscyamus reticulatus, prezenţa tetrametilputresceinei ca derivat al ornitinei alături de tropinonă (R.Robinson - 1924).

De un mare ajutor a fost şi lucrarea lui Mannich "Die Synthese der Alkaloide in und ausserhalb der Pflanze" (C.Mannich - 1928).

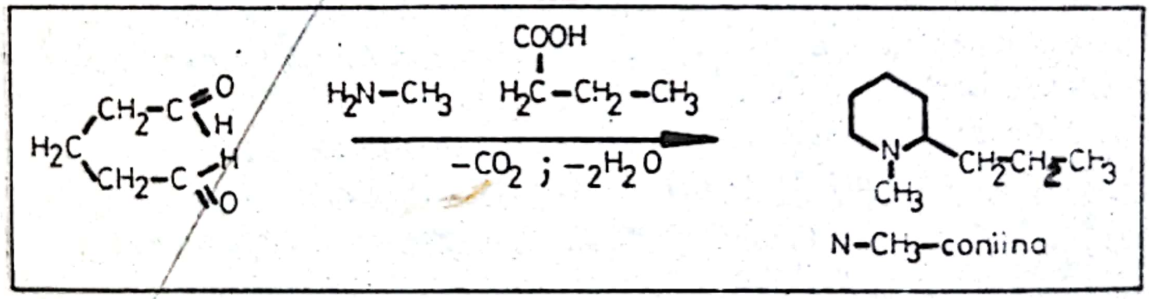
In urma lucrărilor întreprinse, s-a reuşit sintetizarea pseudofiziologică aproape a tuturor alcaloizilor din Lobelia.



și în mod asemănător:

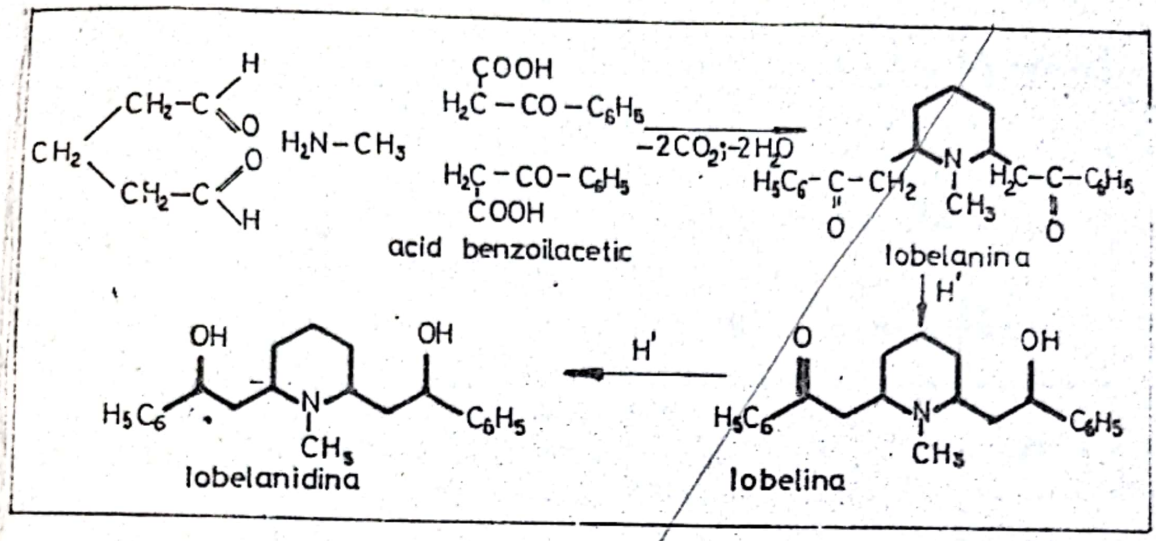


Pentru sinteza N-metil-coniinei, este nevoie numai de o singură moleculă de catalizator acid, sub formă de acid butiric.

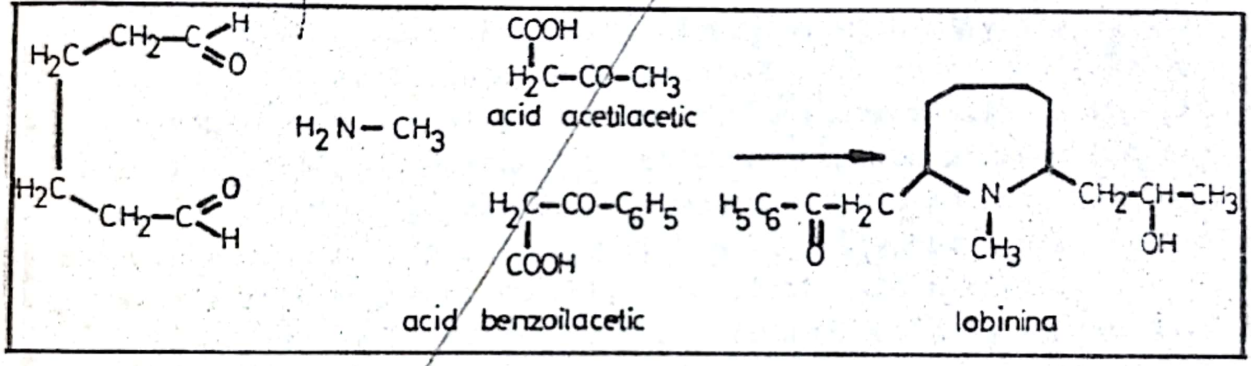


Dintre alcaloizii din Punica granatum a fost sintetizată pe această cale pseudopeletierina (C.Schöpf-G.Lehmann - 1935)(vezi pag. 16).

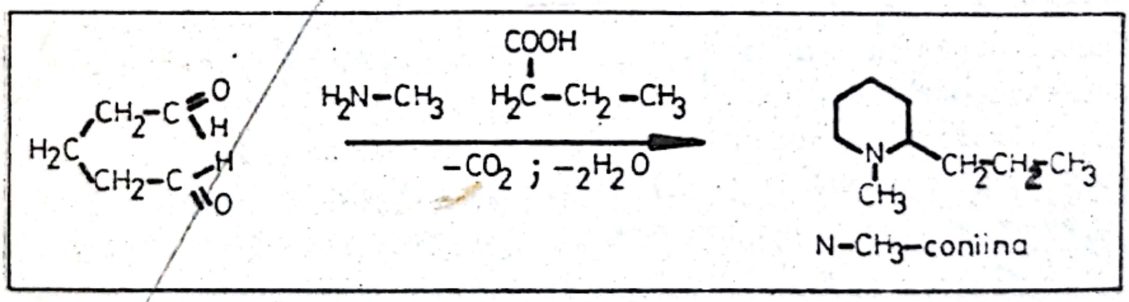
Deși nu se suprapun condițiilor și mecanismelor din celula vie, totuși, aceste sinteze pseudofiziologice au slujit mult cer-



și în mod asemănător:



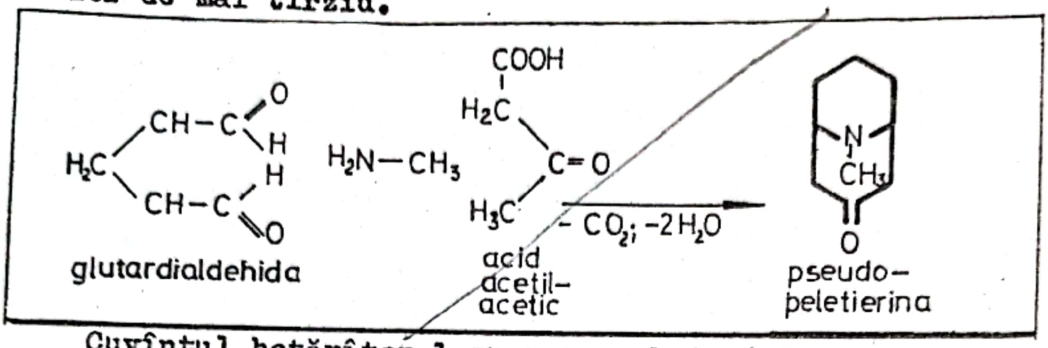
Pentru sinteza N-metil-coniinei, este nevoie numai de o singură moleculă de catalizator acid, sub formă de acid butiric.



Dintre alcaloizii din Punica granatum a fost sintetizată pe această cale pseudopeletierina (C.Schöpf-G.Lehmann - 1935)(vezi pag. 16).

Deși nu se suprapun condițiilor și mecanismelor din celula vie, totuși, aceste sinteze pseudofiziologice au slujit mult cer-

cetărilor de mai tîrziu.

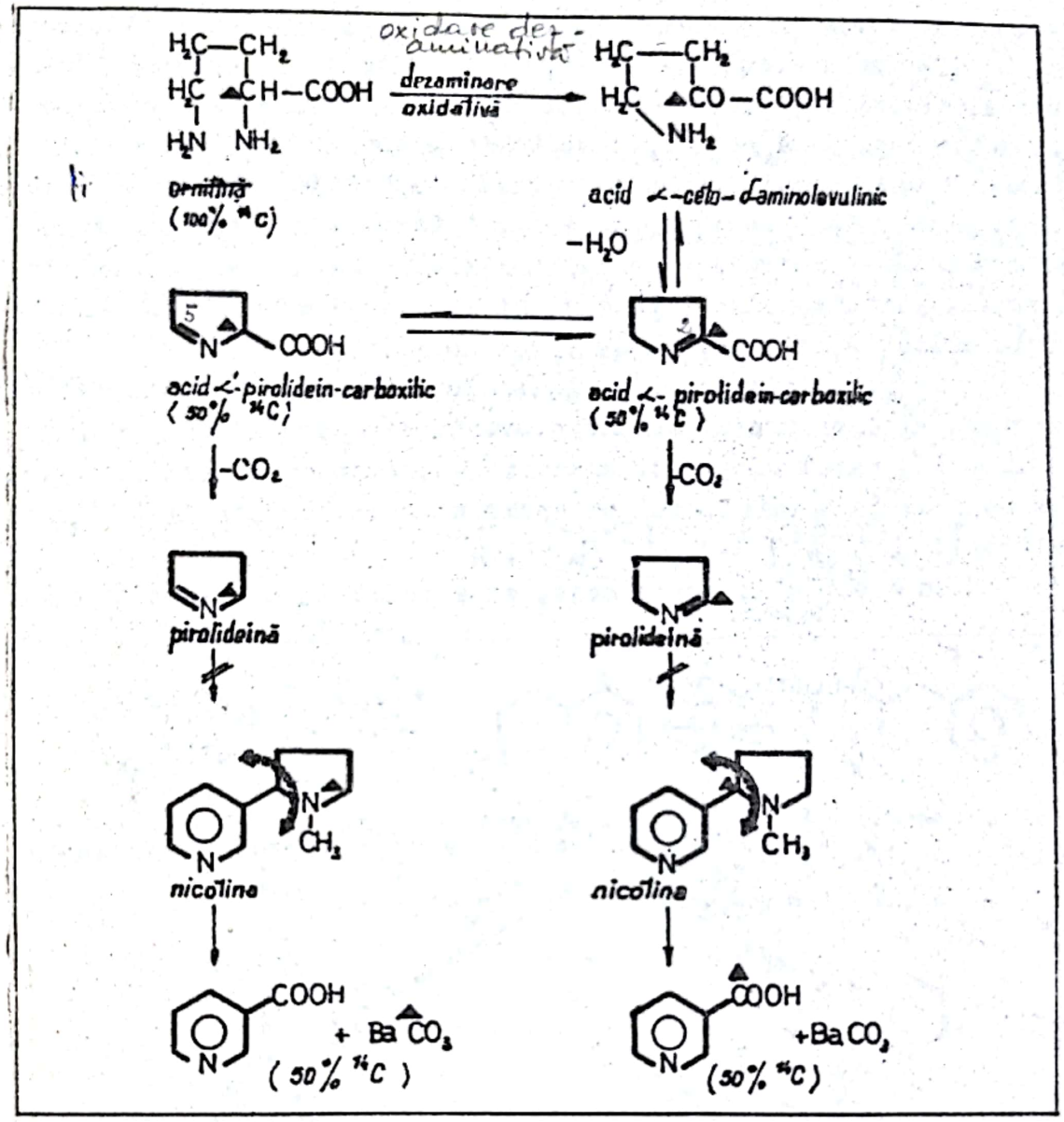


Cuvîntul hotărîtor l-au spus substanţele marcate cu izotopi radioactivi (^{14}C, ^{17}N, ^{3}D), care folosite în cercetări sistematice, au arătat că într-adevăr aminoacizii iau parte la formarea alcaloizilor.

Folosind substanţele marcate s-a stabilit că precursorul care ia parte la formarea nucleului pirolidinic, din molecula nicotinei, este ornitina. S-a demonstrat acest lucru, menţinînd timp de 14 zile exemplare tinere de Nicotiana rustica într-o soluţie hidroponică de clorhidrat de ornitină-2-^{14}C (Leete - 1956). Izolînd nicotina din plantă, s-a constatat că aceasta este radioactivă, iar prin degradare a fost transformată în acid nicotinic şi carbonat de bariu, determinîndu-se că jumătate din radioactivitate rămîne în acidul nicotinic iar cealaltă jumătate trece în carbonatul de bariu. Aceasta înseamnă că radioactivitatea ornitinei marcate s-a repartizat deopotrivă la carbonul 2 din nucleul pirolidinic ce a condus prin degradare la formarea carboxilului acidului nicotinic şi la carbonul 5 care, alături de cei din 3 şi 4 formează carbonatul de bariu.

Conform acestor date, nucleul pirolidinic al nicotinei ia naştere din ornitină în modul arătat în schema de pe pag.17, în care se vede că radioactivitatea se împarte egal între carbonii 2 şi 5, deoarece carbanionul, care se formează intermediar, cîştigînd un proton, trebuie să producă în cantităţi egale două aldimine posibile.

Toate reacţiile prezentate în această schemă demonstrează că ornitina ia parte integral la biosinteza nicotinei, oricare din cele două căi am alege.



In mod analog, exemplare de Nicotiana glauca cultivate în soluţie hidroponică de lizină-2-^{14}C, produc anabazină radioactivă, iar orzul germinat în prezenţa triptofanului marcat, produce graminină radioactivă.

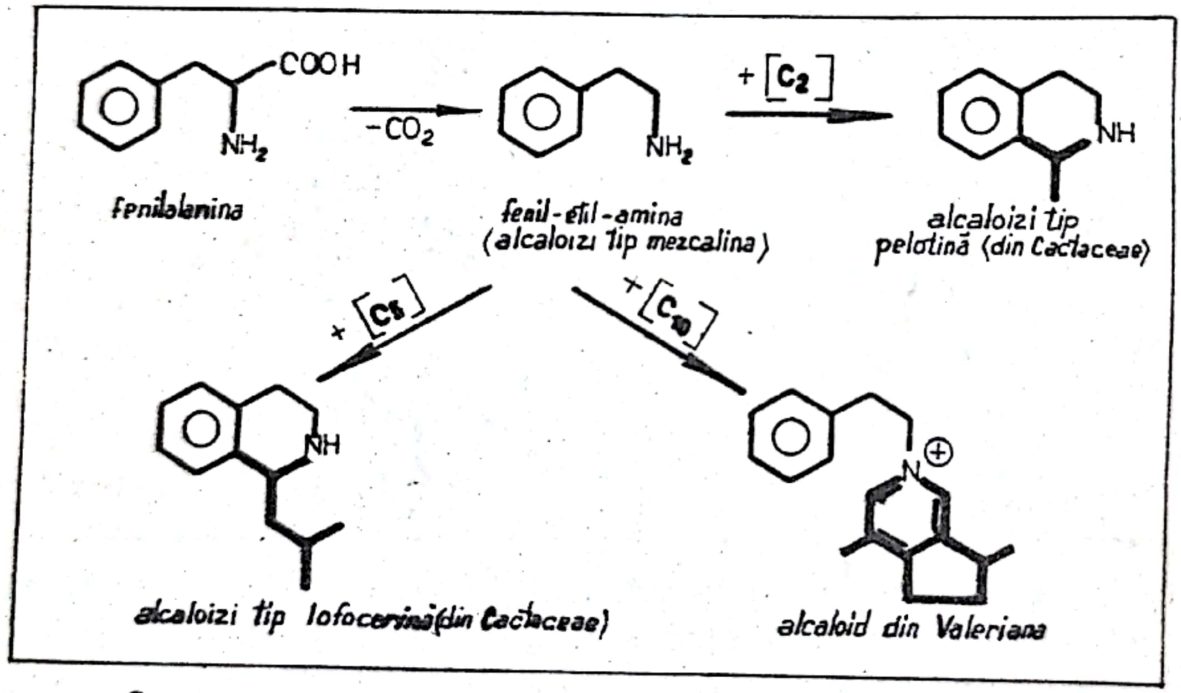
In orice caz, s-a demonstrat în numeroase ocazii rolul de precursori ai aminoacizilor în biosinteza alcaloizilor.

Totuşi, drumul urmat nu este identic cu cel al trecerii aminoacizilor dintr-unul într-altul, ci este şi în acest caz o

absolută nevoie de prezenţa unor enzime specifice care să catalizeze diferitele reacţii. Bineînţeles, căile de biosinteză ale unor alcaloizi cu structură complicată sînt încă şi mai obscure. In orice caz, dacă nu se cunosc toate etapele intermediare ale formării unor alcaloizi cu structură complicată, cum sînt stricnina, rezerpina, tubocurarina etc., totuşi se cunosc modalităţile cum celula vegetală parvine să sintetizeze nuclee de bază ca pirolul, piridina, izochinoleina şi altele care intră în constituţia atîtor alcaloizi.

In principiu deci, toţi alcaloizii conţin în moleculă un fragment al unui produs azotat, provenit din metabolismul primar (aminoacid, amină biogenă), alături de elemente pe care le cunoaştem deja de la metabolismul secundar al corpilor lipsiţi de azot: unităţi [C 1], [C 2], [C 3–C 6], [C 5], [C 10].

Un exemplu în acest sens, este redat în schema alăturată.



Se nasc deci o serie de întrebări referitoare la problemele generale de biogeneză ale alcaloizilor:

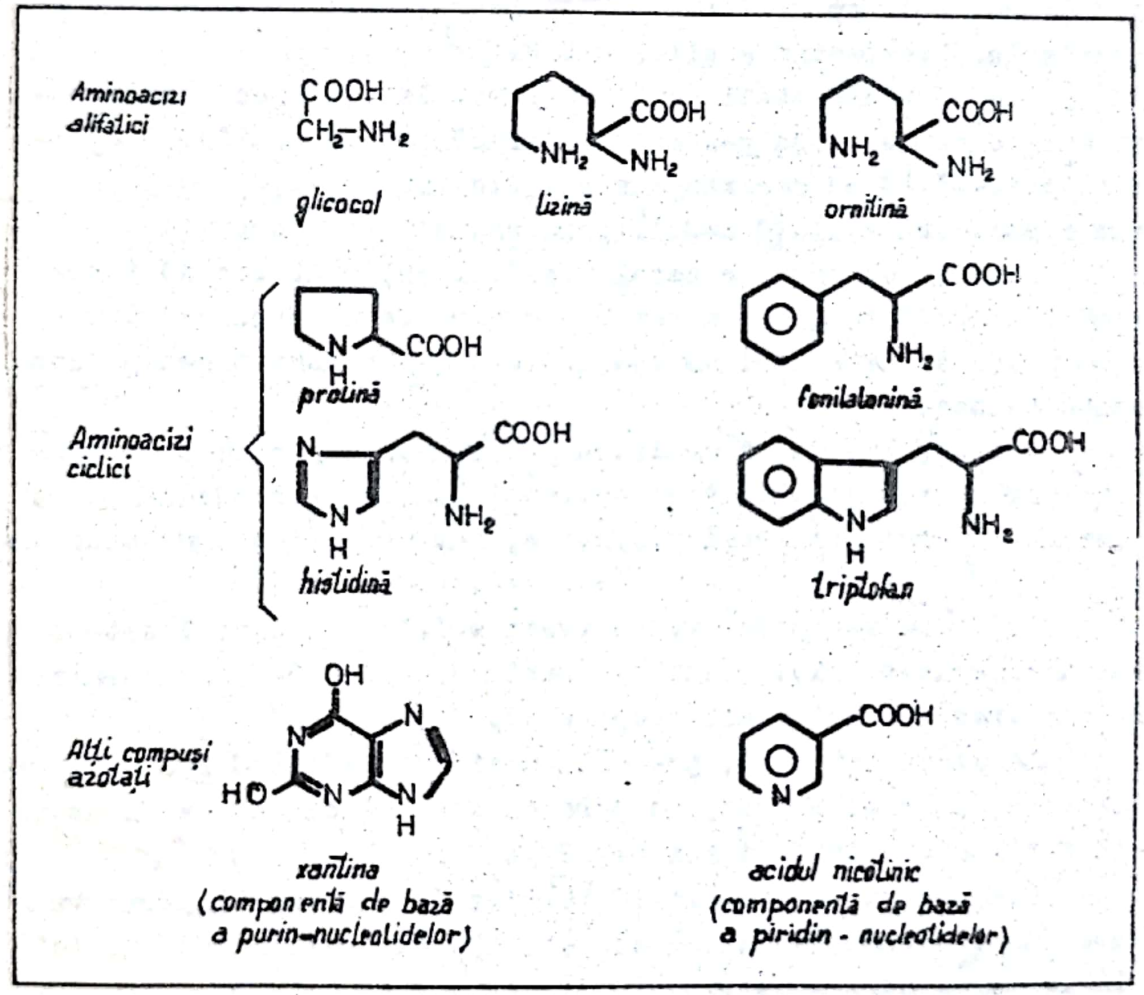
1. care sînt componentele azotate ce intră în structura alcaloizilor?

2. care sînt compuşii neazotaţi ce iau parte la formarea

alcaloizilor?
şi în sfîrşit:

3. care sînt reacţiile presupuse a avea loc în cursul biogenezei alcaloizilor?

In ceea ce priveşte cunoştinţele actuale asupra componentelor azotate ce intră în structura alcaloizilor, aceştia sînt consideraţi a proveni în general de la 4 aminoacizi ciclici: prolina, histidina, fenilalanina şi triptofanul, sau de la unul din aminoacizii alifatici: glicocol, ornitină sau lizină.



De altfel, cercetări recente au demonstrat, că lizina, în multe cazuri, suferă în plantă întîi un proces de degradare la acetat, care abia apoi este metabolizat şi transformat în alcaloid, dar pentru uşurinţa sistematizării, autorii tratatelor

de farmacognozie consideră lizina ca precursorul unei întregi serii de alcaloizi.

De asemeni, se constată în cazul alcaloizilor cu nucleu purinic şi piridinic asemănări şi relaţii evidente cu compuşii azotaţi ai metabolismului primar ce nu aparţin clasei aminoacizilor şi anume purin- respectiv piridin-nucleotidele.

Deoarece însă, aceste substanţe rezultă în cadrul metabolismului, în urma unor reacţii de condensare şi ciclizare în care componenţa principală este glicocolul, vom proceda la studiul derivaţilor purinici la capitolul alcaloizi, determinant fiind pentru noi faptul formării lor în cursul metabolismului aminoacizilor, respectiv a glicocolului.

Compuşii neazotaţi care iau parte la formarea alcaloizilor sînt, după cum deja s-a arătat, grupări [C 1] (metil), [C 2] (unităţi acetat), [C 5] (hemiterpene sau dimerii lor), [C 6-C 3] (acid cinamic sau derivaţi), [C 6-C 1] (acid benzoic sau derivaţi).

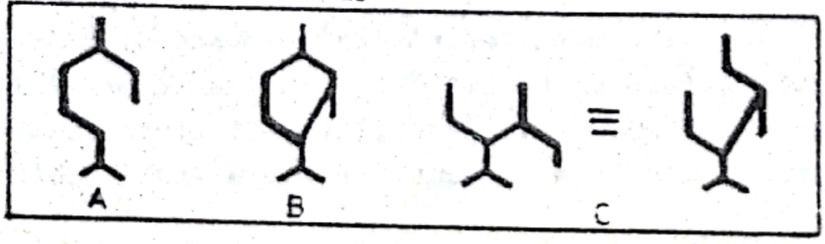
Există, se pare, o corelaţie (cel puţin aparentă) între fragmentele azotate şi cele neazotate care se condensează între ele, o predilecţie a unui aminoacid faţă de un anumit gen de componentă neazotată.

Astfel, lizina şi ornitina par a avea o predilecţie deosebită pentru acetaţi, în timp ce fenilalanina se condensează de preferinţă cu resturi fenil-propanice, iar triptofanul cu monoterpene.

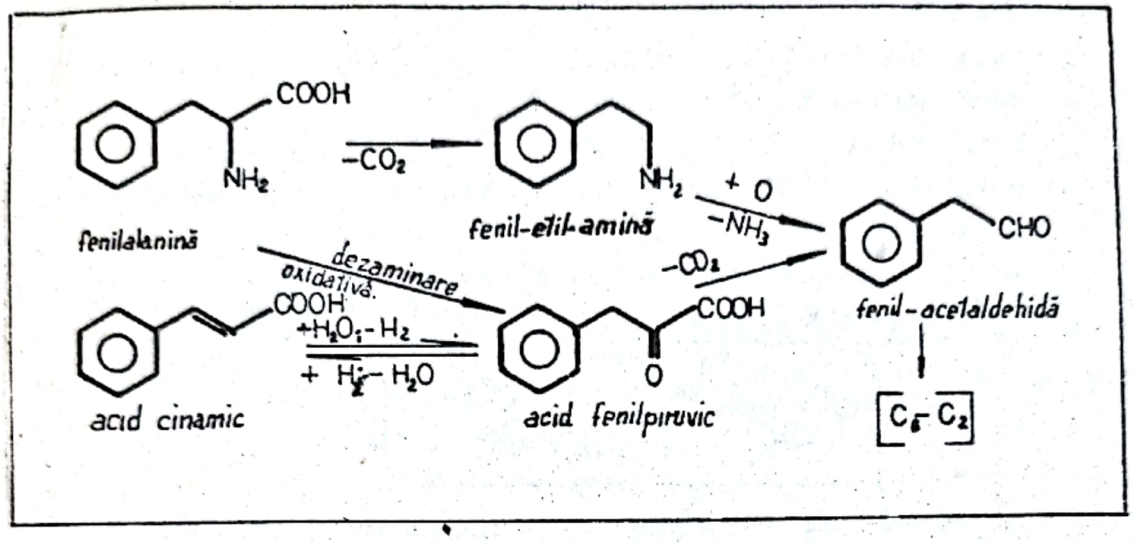
După cum s-a putut vedea (vezi vol.I), în cursul metabolismului secundar, sînt destul de rari corpii [C 6-C 2] proveniţi din scurtarea catenei fenil-propanului.

La alcaloizi însă, prezenţa unei catene [C 6-C 2] este foarte frecventă. In acest caz, se pare că această catenă se formează de la fenil-acetaldehidă (vezi pag.21).

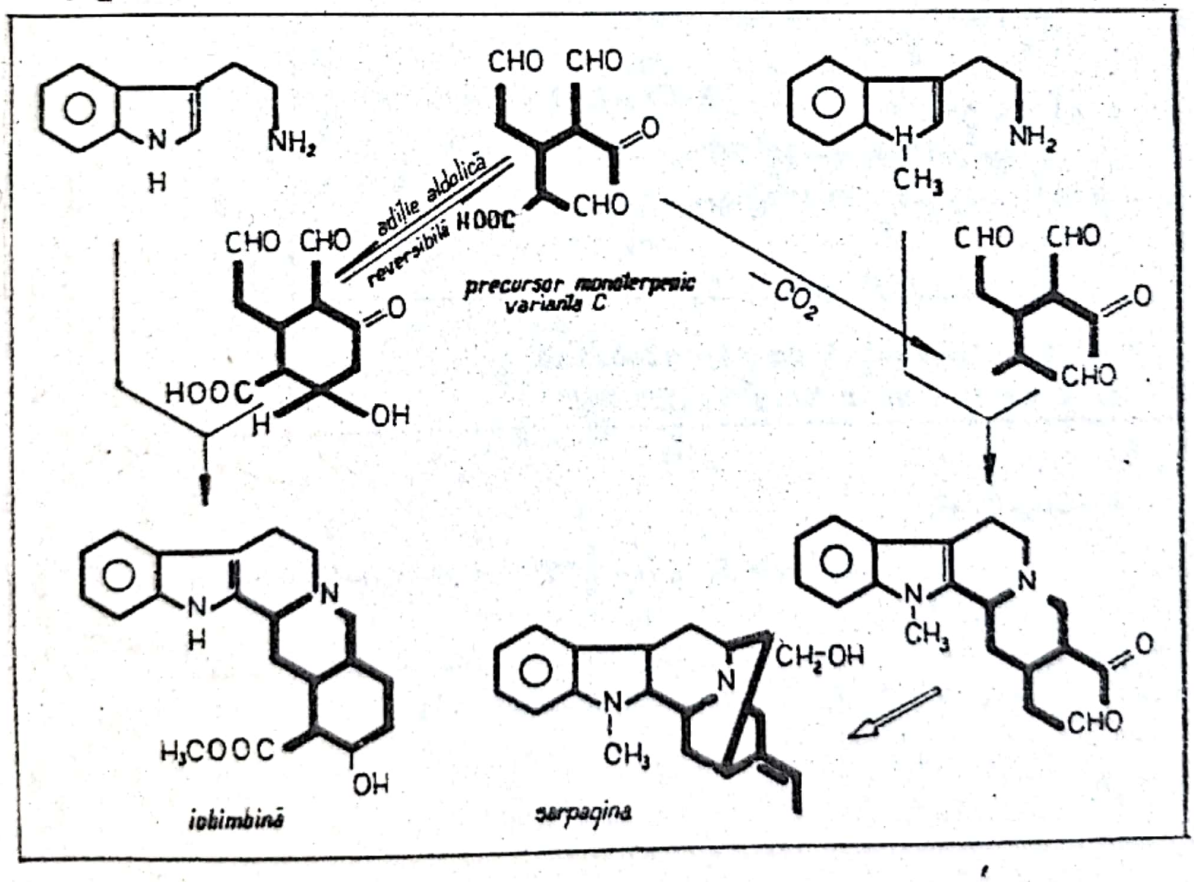
Compuşii monoterpenici [C 10] apar în următoarele trei variante (după Steinegger şi Hänsel - 1963), în cazul cînd participă la formarea unui alcaloid.



Dintre cele trei variante sub care participă compuşii monoterpenici C 10 la formarea alcaloizilor, varianta C este cel mai des întîlnită (alcaloizi din Strychnos, Cinchona, Corynanthe).



Preferinţa triptofanului de a se condensa cu unităţi C 10 este dovedită de schema alăturată.



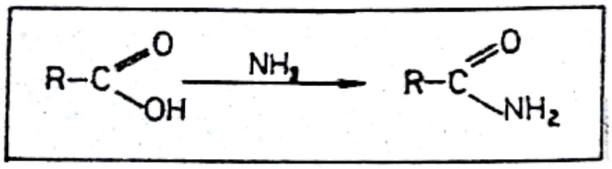
In privinţa reacţiilor presupuse a avea loc în cursul biogenezei alcaloizilor, încă din 1966 K.Mothes a recunoscut ca cele mai importante:

1. formarea unei baze Schiff,
2. condensarea tip Mannich,
3. formarea unei ciclopeptide.

La acestea s-ar mai adăuga: formarea unor amide şi reacţiile de transaminare.

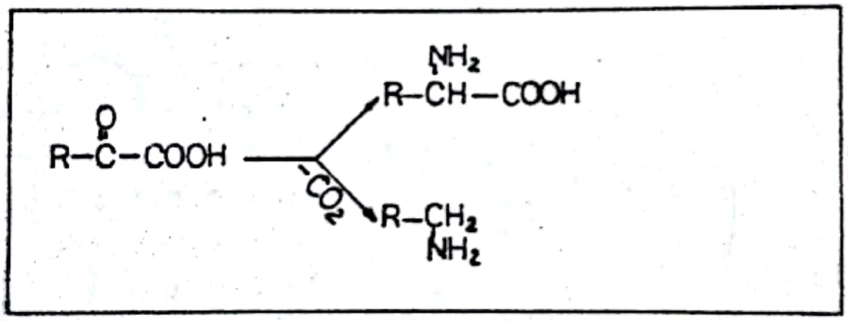
Schematic, aceste reacţii pot fi redate astfel:

a) formarea unor amide:



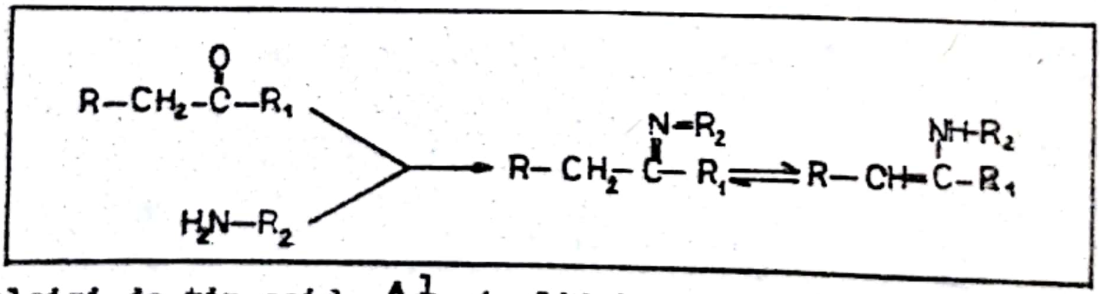
(în cazul unor alcaloizi ca: piperină, capsaicină, galeginā, colchicină);

b) reacţii de transaminare:



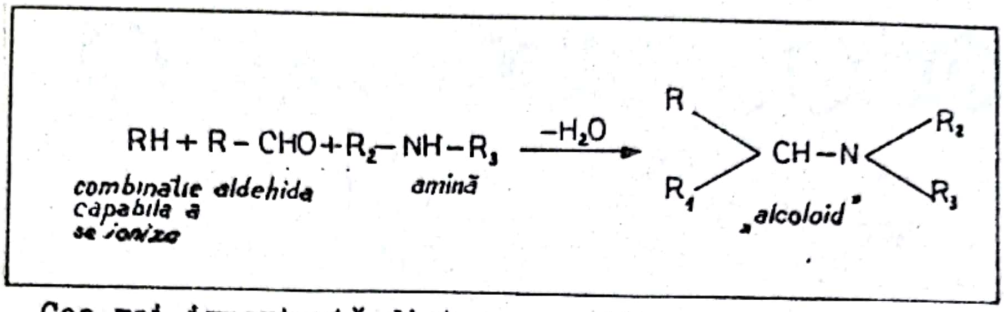
(amine biogene, alcaloizi de tip efedrină);

c) formarea unor baze Schiff:

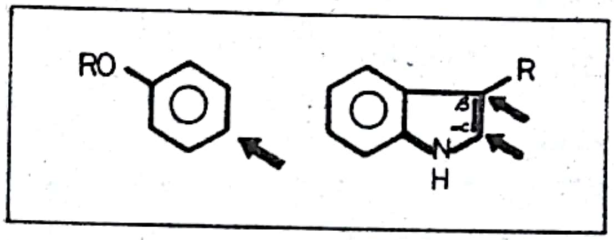


(alcaloizi de tip acid Δ^1-pirolideincarbonic);

d) condensare de tip Mannich:

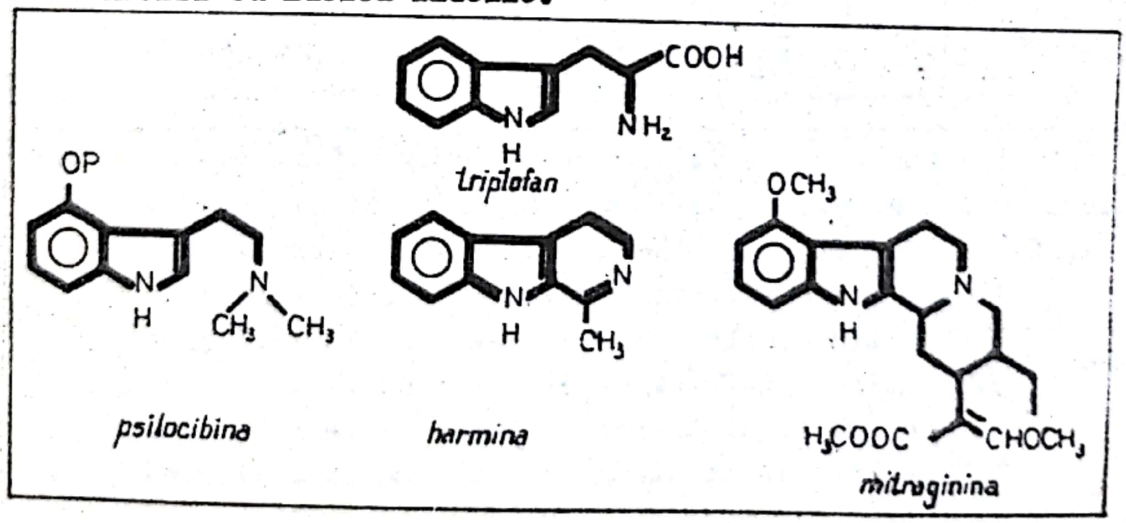


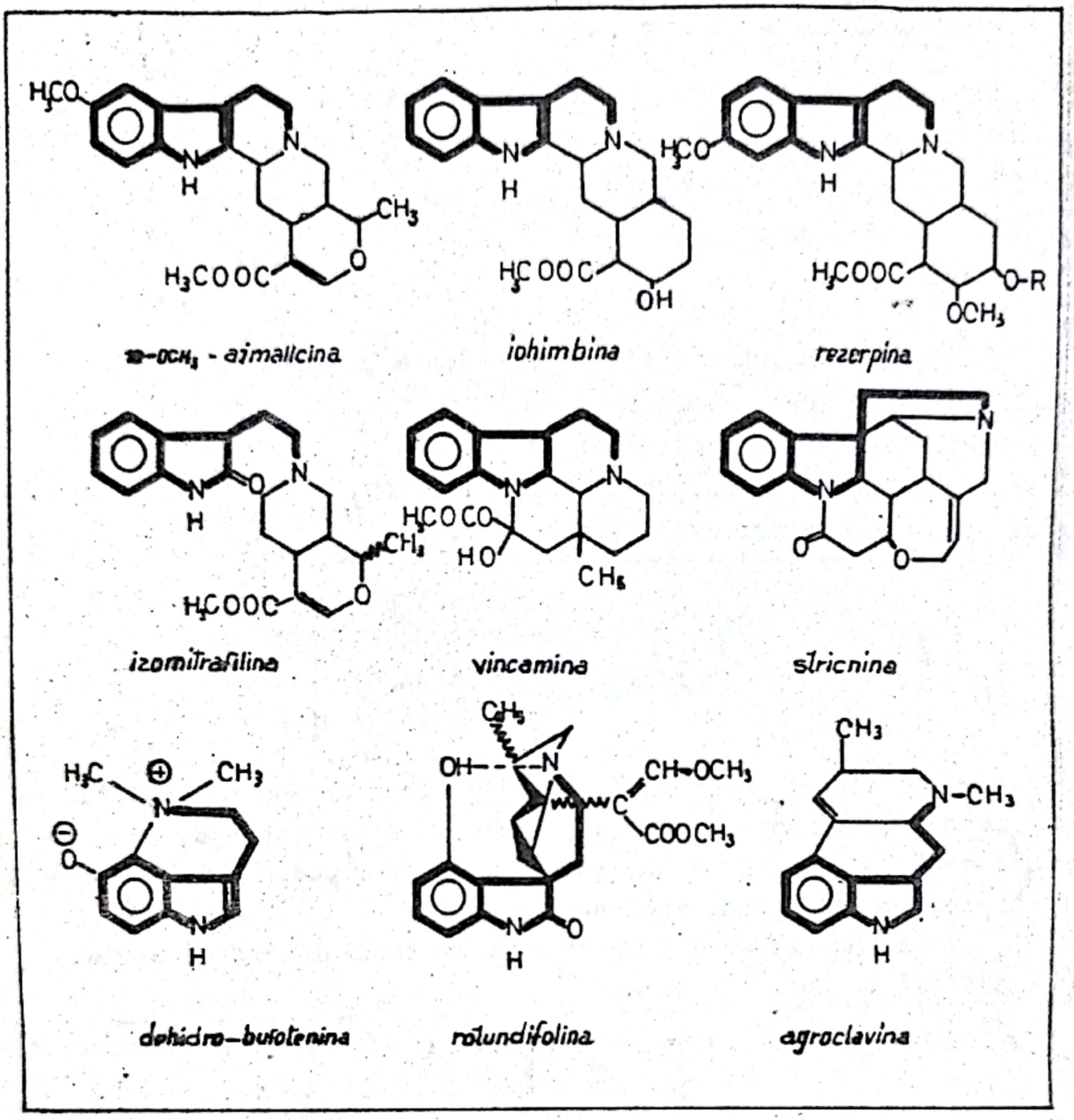
Cea mai importantă dintre reacţiile prezentate este fără îndoială condensarea de tip Mannich, dar, planta, spre deosebire de posibilităţile existente într-un laborator oricît de modern, poate folosi spre condensare şi grupări CH mai slab active, cum ar fi grupările CH aromatice sau indolilice.



Apartenenţa unor alcaloizi la acelaşi nucleu de bază în ce priveşte originea biogenetică, poate fi deseori destul de uşor recunoscută, structura aminoacidului precursor putînd fi uşor urmărită în scheletul unor alcaloizi.

Iată spre exemplu "amprenta triptofanului" într-o serie de alcaloizi cu nucleu indolic.





Din acest punct de vedere, al originii biogenetice după aminoacidul precursor, Robinson a împărţit alcaloizii în cinci familii, pe care noi însă le-am restructura astfel:

1. familia alcaloizilor derivaţi de la glicocol;
2. familia alcaloizilor derivaţi de la fenilalanină;
3. familia alcaloizilor derivaţi de la triptofan;
4. familia alcaloizilor derivaţi de la ornitin-lizină;
5. familia alcaloizilor derivaţi de la histidină.

Scanned with OKEN Scanner

Asupra rolului alcaloizilor în organismul vegetal, s-au emis mai multe teorii, însă de data aceasta lucrurile sînt şi mai complicate.

S-a considerat de către unii autori, că alcaloizii ar constitui materie primă pentru sinteza proteinelor sau invers, că ei ar fi produşi de excreţie proveniţi din degradarea catabolică a substanţelor proteice.

După alţi autori, alcaloizii ar constitui mijloace de apărare ale plantelor împotriva animalelor sau, în sfîrşit, ar avea rol de stimulatori biogeni, în genul hormonilor din organismele animale.

Toate aceste teorii, atît în legătură cu funcţia de apărare cît şi cu rolul de materie primă pentru sinteza proteinelor ca şi rolul de excreţie, nu pot fi luate în considerare.

In ce priveşte rolul de apărare, s-ar putea invoca obiecţia că pe aceeaşi suprafaţă de teren cu numeroase specii de plante, numai cîteva, şi nu totdeauna dintre cele mai evoluate, s-au adaptat spre a-şi creea substanţele toxice necesare, care să le ferească de a fi consumate de animale. Pe de altă parte, aceeaşi specie cu alcaloizi este toxică pentru mamifere, dar nu se poate apăra faţă de atacurile omizilor. Atropa belladonna este toxică pentru o serie de animale dar nu şi pentru iepuri care pot consuma frunza de mătrăgună, deoarece posedă o enzimă serică care hidrolizează esterii tropanolului, inactivîndu-i. De asemenea, seminţele atît de toxice ale speciei Strychnos nux vomica sînt consumate de păsări, fără a le dăuna, în timp ce pentru om, consumarea cărnii unor astfel de păsări, duce deseori la otrăviri grave, datorită prezenţei în carnea consumată a unei cantităţi mai mari sau mai mici de alcaloizi de tip stricnină.

De altfel, chiar biblia menţionează o intoxicaţie în masă determinată de consumarea unor prepeliţe.

In drum de la muntele Sinai spre Kadeş, israeliţii (în cursul fugii din Egipt), conduşi de Moise, lipsiţi de hrană, începură să se plîngă împotriva conducătorului lor şi să-i facă reproşuri. Atunci, asupra taberei căzu un stol de prepeliţe, iar

pribegii, pe jumătate morţi de foame, se grăbiră să le prindă. Dar carnea păsărilor se dovedi a fi dăunătoare, aproape toţi se îmbolnăviră grav şi mulţi plătiră cu viaţa lăcomia.

Religia a încercat să prezinte această grea încercare prin care au trecut izraeliţii ca pe o poveste moralizatoare, în sensul, că dumnezeu i-ar fi pedepsit pe izraeliţi pentru faptul că s-au răzvrătit împotriva voinţei sale.

Mulţi cercetători au fost tentaţi să creadă că această poveste prezentată în Pentateuh n-ar avea vreo bază reală şi cu atît mai miraţi au fost, cînd s-a dovedit, că incidentul nu reprezintă cîtuşi de puţin rodul unei imaginaţii bogate.

Profesorul Sergent, directorul Institutului Pasteur din Alger, a descoperit, că în peninsula Sinai, apar într-adevăr cîteodată prepeliţe otrăvitoare. Acestea sînt păsările, care înainte de a zbura spre Europa, se opresc în Sudan şi se hrănesc acolo cu seminţe de Strychnos. Israeliţii au avut nefericirea să vîneze chiar astfel de prepeliţe, iar încercarea lor şi-a găsit reflectarea în povestirea biblică.

Utilizarea alcaloizilor de către plantă ca materie primă pentru sinteza proteinelor este şi mai puţin probabilă, deoarece majoritatea alcaloizilor se găsesc în cantităţi reduse, în plantele respective. Numai unii dintre ei sînt sintetizaţi în cantităţi mai mari, dar şi pentru ei, în marea majoritate a cazurilor, randamentul pentru plantă ar fi foarte mic dacă ţinem seama de conţinutul lor în azot.

Astfel, dacă luăm ca exemplu alcaloizii din familia chininei care pot să ajungă pînă la 16% în scoarţa de china - deşi aceasta reprezintă o excepţie - se constată că aceştia conţin numai 8,5% azot, pe cînd asparagina, care ca şi acidul aspartic reprezintă rezervele de amoniac ale organismului vegetal, conţine 21% azot.

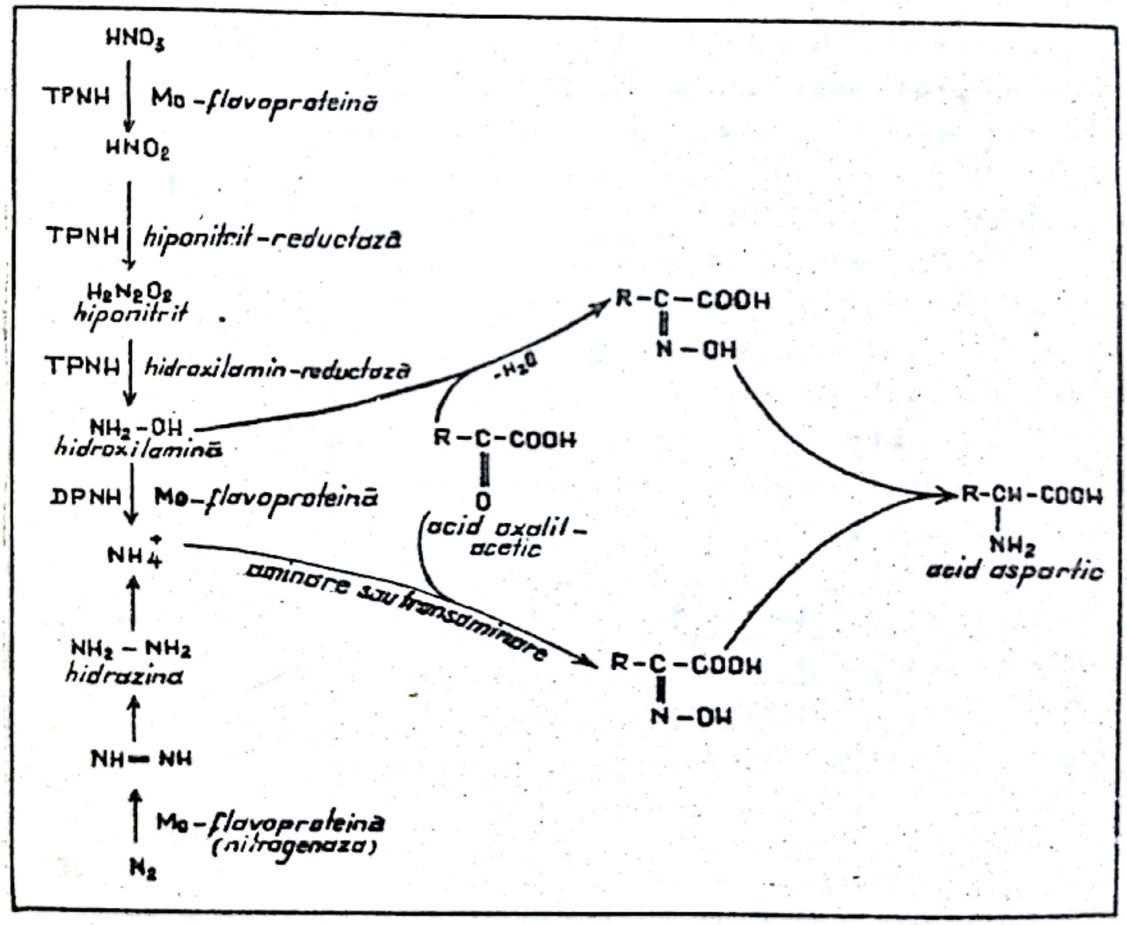
De asemenea, pentru excreţia produselor rezultate din catabolismul protidelor, este foarte puţin probabil ca unele plante, destul de rare, să aleagă o cale atît de complicată ca cea a sintezei unor alcaloizi, cînd majoritatea covîrşitoare a plantelor

Scanned with OKEN Scanner

urmează căile generale ale organismelor vii în rezolvarea funcţiilor lor vitale.

Toate aceste considerente lasă încă deschisă problema biogenezei alcaloizilor pe plan general, dar se pot face şi unele precizări. Putem astfel să afirmăm ca o concluzie, că alcaloizii trebuiesc consideraţi ca parte integrantă a metabolismului azotului prin intermediul acizilor aminaţi.

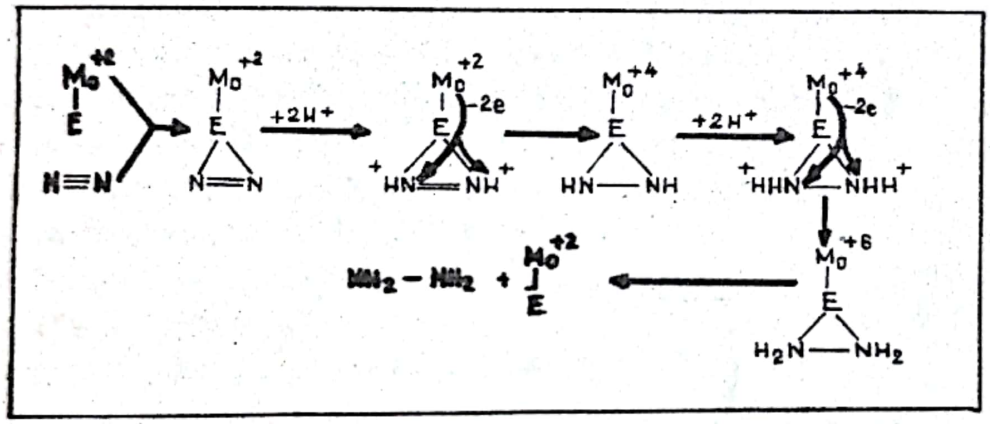
După cum se ştie, azotul este obţinut de plantă prin fixarea sa din aer de către bacteriile azotoase, sau din nitraţi minerali ce sînt transformaţi apoi în amoniac conform mecanismului expus în schema alăturată (K.Yanafuji - 1960).



Azotul preluat din aer sau sol de către bacteriile nitrificante, participă sub forma unui intermediar, ce conţine doi atomi de azot, şi anume hidrazina.

Pentru favorizarea fixării azotului, Mo pare a fi esenţial. Se ştie că enzima specifică, nitrogenaza, se combină cu o moleculă de azot, molibdenul fiind metalul activ al acestei enzime.

Molibdenul intervine cu un schimb de valenţă în separarea celor doi atomi de azot. Nitrogenaza nu fixează doar azotul, ci îl pune direct în contact cu protoni, dar şi cu alte enzime, astfel încît, în cursul unui schimb de valenţă a molibdenului, i se pun la dispoziţie azotului o cantitate de electroni suficientă pentru fixarea hidrogenului la azot, după cum reiese din schema alăturată.



Prin transaminare, cele două funcţii aminice vor fi preluate de către cetoacizi, iar lanţul de transfer de electroni va readuce molibdenul la valenţa sa iniţială.

Pentru organismul animal, amoniacul este fixat de acidul α-ceto-glutaric care trecînd în acid glutamic devine rezervorul de azot al organismului, în vederea sintezei materiei proteice.

Pentru vegetale, în schimb, amoniacul este fixat de acidul oxalil-acetic care, prin aminare directă sau transaminare trece în acid asparagic şi asparagină, adevăraţi condensatori de azot ai plantelor.

Tot aşa, prin degradarea proteinelor, se ajunge la aminoacizi şi mai departe la amine biogene sau α-ceto-acizi, toate a-

ceste substanţe reprezentînd elemente care pot constitui materie primă pentru sinteza alcaloizilor.

Am văzut de acum cum anumiţi aminoacizi sînt apoi precursorii unor grupe sau familii de alcaloizi.

Detalii în legătură cu fazele determinante sau prezumate privind căile de biosinteză ale diferitelor familii de alcaloizi, vor fi date cu ocazia descrierii produselor vegetale ce îi conţin.

Ordinea în care vor fi expuşi va fi cea a apariţiei lor în cadrul metabolismului vegetal, aşa cum se va vedea la clasificarea alcaloizilor.

Structura.

In legătură cu structura alcaloizilor s-au întreprins numeroase cercetări şi literatura de specialitate aduce zilnic noutăţi privind clarificarea structurii unor alcaloizi noi sau descoperiţi mai de mult.

Deşi cunoscuţi de foarte mult timp, încă din secolul trecut, structura unui mare număr de alcaloizi a fost clarificată abia în ultimii ani. Aceasta s-a datorat, pe de o parte structurii de constituţie foarte complicate a acestor alcaloizi, pe de alta, lipsei de mijloace de investigaţie necesare atacării unor structuri aşa de complicate.

Metodele fizico-chimice care sînt utilizate, din ce în ce mai mult, în lucrările de structură au avantajul marii lor sensibilităţi, folosesc cantităţi reduse de material - cîteva miligrame sau mai puţin - pot fi efectuate în serie, ceea ce permite acumularea a numeroase date în timp relativ scurt, iar materialul folosit la determinări poate fi recuperat, deoarece nu este distrus în timpul acestora.

Pe de altă parte, în afara determinării unor detalii de structură, metodele fizico-chimice sau fizice au avantajul că pot fi folosite şi ca metode de identificare ale substanţei.

Toate acestea constituie avantaje faţă de metodele chimice folosite altădată, mai greoaie şi mai costisitoare. Astfel, dacă pentru structura iohimbinei au fost necesari 50 de ani de cercetări şi cîteva kilograme de material, pentru rezerpină, cî-

teva grame au fost suficiente pentru a se definitiva lucrările în decursul unui singur an. Nu trebuie să uităm însă, că aceste lucrări n-ar fi fost posibile într-un timp atît de scurt fără volumul de cunoştinţe acumulat în timpul cercetării iohimbinei.

In sfîrşit, structura celor mai complicaţi alcaloizi a fost verificată şi confirmată prin elegantele sinteze efectuate în ultimii ani, care au folosit cele mai moderne mijloace de lucru şi care au condus la succese strălucite ca sinteza rezerpinei, stricninei, morfinei etc.

Pentru determinarea structurii alcaloizilor se folosesc astăzi diferenţa de rotaţie moleculară, spectrele de absorbţie în UV şi IR, absorbţia prin rezonanţă magnetică nucleară, difracţia de raze X, spectrografia de masă.

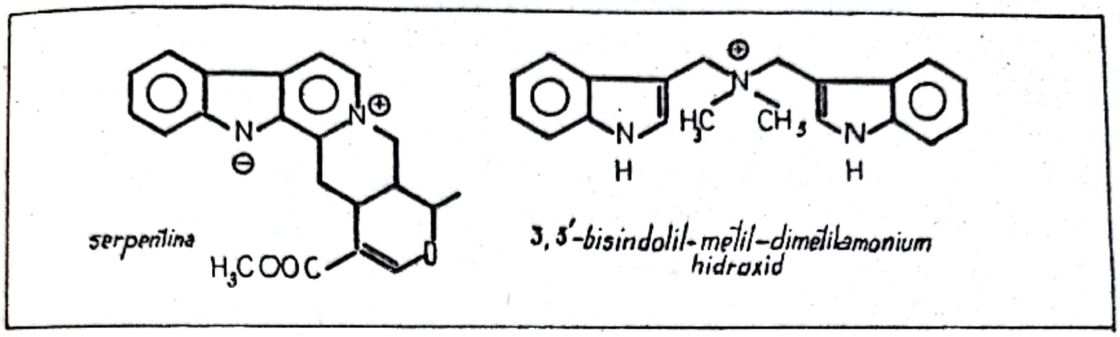
Aşa cum s-a amintit şi în definiţie, alcaloizii sînt substanţe ce conţin azot în molecula lor. Noţiunea cea mai adecvată de alcaloid aparţine substanţelor ce au azotul conţinut sub formă heterociclică, fiind de cele mai multe ori un azot trivalent aparţinînd unui heterociclu.

Mai sînt considerate ca alcaloizi unele baze organice, amine şi amide naturale substituite şi care datorită comportării lor asemănătoare alcaloizilor au fost incluse între aceştia. Concepţiile mai moderne tind să separe aceste substanţe într-o grupă aparte.

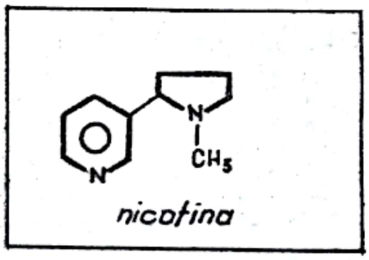
In mod analog sînt consideraţi o parte din derivaţii purinei care mai repede îşi găsesc locul alături de bazele purinice, ce iau parte la metabolismul nucleo-protidic.

Azotul heterociclic se poate găsi uneori sub formă de sare cuaternară de amoniu, ceea ce face ca bazicitatea compusului respectiv să crească foarte mult, aşa cum este cazul serpentinei.

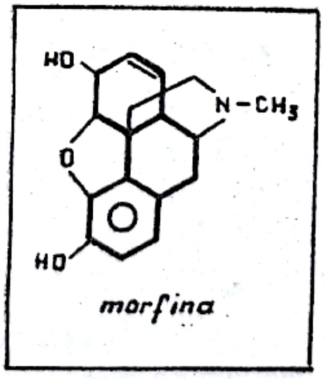
Dar azotul cuaternar nu trebuie să se afle în mod obligator într-un heterociclu; cuaternizarea se poate face şi la azotul aminic, în cazul în care este vorba de alcaloizi derivaţi ai unor amine substituite.



Alcalinitate crescută prezintă însă şi alcaloizii neoxigenaţi, deşi de data aceasta nu mai este vorba de săruri cuaternare de amoniu. Un astfel de exemplu este nicotina din frunzele de tutun.



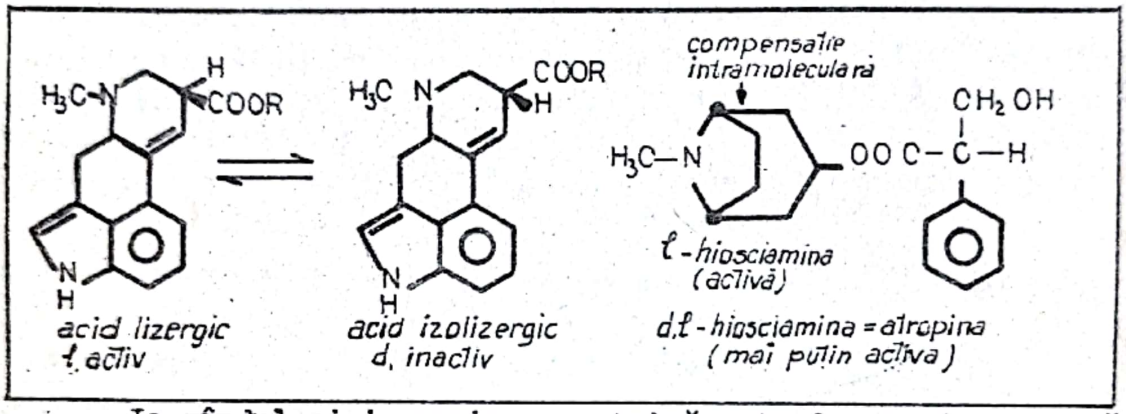
Majoritatea alcaloizilor care conţin oxigen în molecula lor avînd atomul de azot trivalent, sînt dotaţi cu alcalinitate relativ redusă. Această alcalinitate poate fi încă şi mai mult diminuată prin prezenţa în moleculă a unor funcţii cu caracter acid, ca în cazul morfinei.



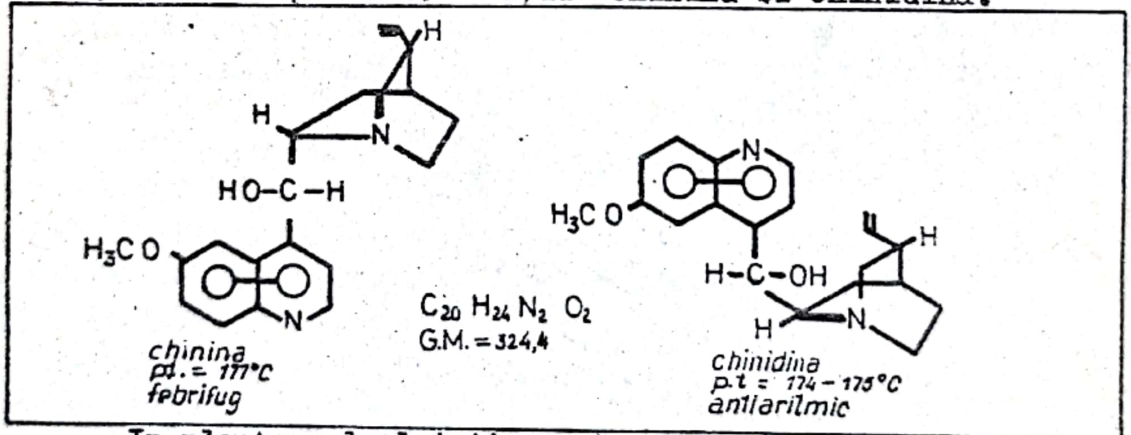
Datorită oxidrilului fenolic, slab acid, morfina este

chiar solubilă în hidroxid de sodiu, pe cînd toţi ceilalţi alcaloizi sînt precipitaţi în mediu alcalin.

Alcaloizii prezintă stereoizomerie, cunoscîndu-se atît izomeri optici cît şi geometrici. Carbonii asimetrici conferă izomerie optică, în natură aflîndu-se de regulă izomerii levogiri, cei mai activi din punct de vedere farmacodinamic, cei dextrogiri fiind în schimb lipsiţi de activitate; exemplu: alcaloizii lizergici. In hiosciamină însă, carbonii asimetrici din nucleul tropanic se anihilează prin compensaţie intramoleculară, izomeria fiind dată de acidul tropic.

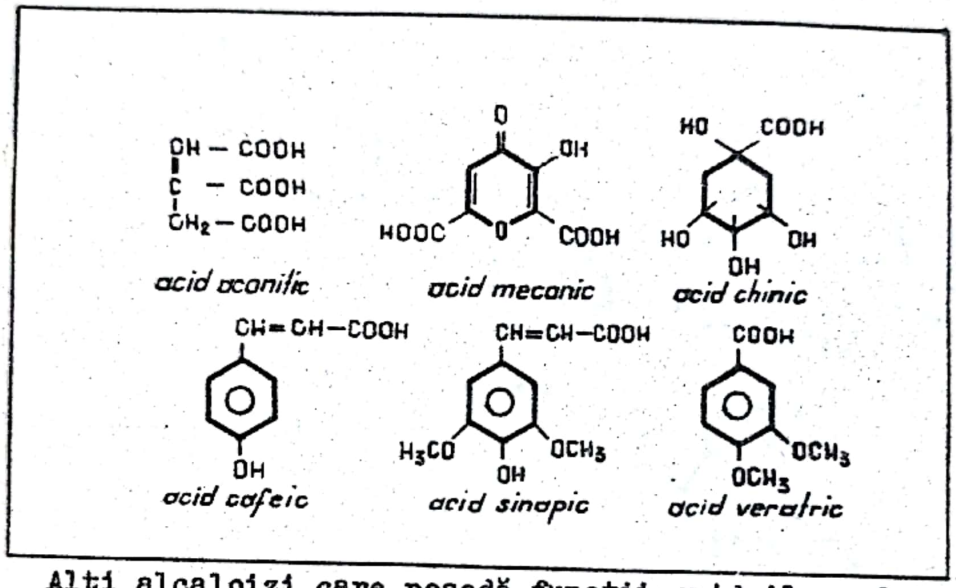


La rîndul ei, izomeria geometrică este foarte importantă pentru proprietăţile alcaloizilor. Orientarea diferită a unor substituenţi în spaţiu conferă activităţi farmacodinamice diferite compuşilor respectivi; exemplu: chinina şi chinidina.

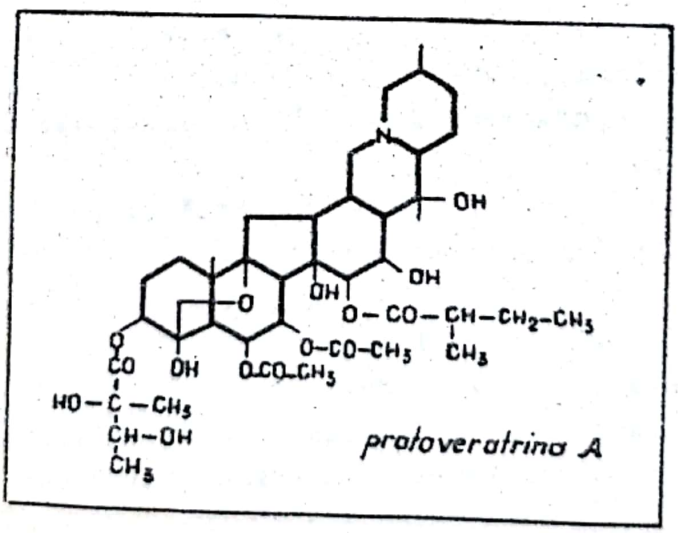


In plante, alcaloizii se găsesc foarte rar ca atare, mai des aflîndu-se sub formă de săruri. Acizii care intră în compoziţia acestor săruri pot fi de natură anorganică, cum este cazul morfinei care se află în opiu sub formă de sulfat, dar cele mai

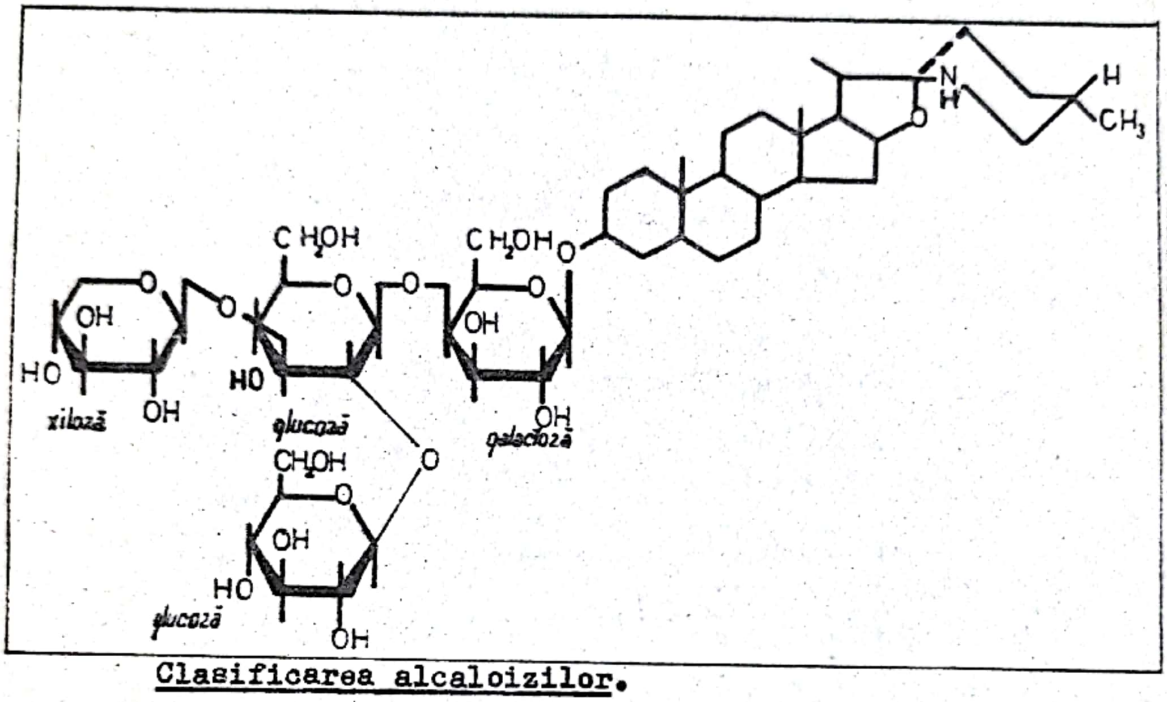
multe dintre aceste săruri sînt contractate cu acizii organici. La rîndul lor, aceşti acizi pot fi dintre cei obişnuit întîlniţi în organismele vegetale ca acidul tartric, malic, citric, oxalic, succinic, m-digalic sau acizi speciali ca acidul aconitic, meconic, chinic, cafeic, veratric, sinapic etc.



Alţi alcaloizi care posedă funcţii oxidril grefate pe moleculă, se găsesc sub formă de esteri ai unor acizi obişnuiţi sau speciali şi în acest caz alcaloidul alcool care formează combinaţia esterică, poartă denumirea de alcamină (exemplu: protoveratrina A).



In sfîrşit, sub denumirea de glicoalcaloizi se înţeleg astăzi alcaloizii a căror alcamină, avînd de asemenea un oxidril în moleculă, formează o combinaţie glicozidică, cu una sau mai multe molecule de oze, ca în cazul tomatinei din frunzele de tomate.



Clasificarea alcaloizilor.

Clasificarea produselor ce conţin alcaloizi a reflectat în decursul timpului, toate fazele prin care au trecut diversele moduri de clasificare a produselor vegetale, în general.

In cadrul cursului de faţă vom aborda acelaşi sistem de clasificare biochimic, după schema deja redată la capitolul biogeneză, unde am considerat familiile de alcaloizi după aminoacidul precursor.

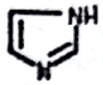
Sub acest punct de vedere vom împărţi produsele vegetale după alcaloizii principali cunoscuţi, astfel:

1. alcaloizi derivaţi de la glicocol,
2. alcaloizi derivaţi de la triptofan,
3. alcaloizi derivaţi de la fenilalanină,
4. alcaloizi derivaţi de la lizină-ornitină,
5. alcaloizi derivaţi de acetilcoenzimă A.

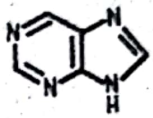
Scanned with OKEN Scanner

I ALCALOIZI DERIVATI DE LA GLICOCOL

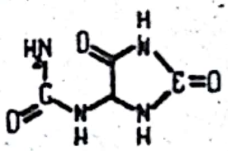
1. *Alcaloizi cu nucleu imidazolic*



2. *Alcaloizi cu nucleu purinic*

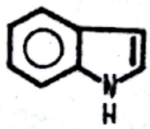


3. *Alantoine*

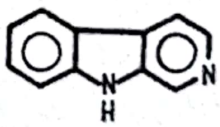


II ALCALOIZI DERIVATI DE LA TRIPTOFAN

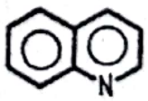
4. *Alcaloizi cu nucleu indolic*



5. *Alcaloizi cu nucleu carbolinic*



6. *Alcaloizi cu nucleu chinoleinic*



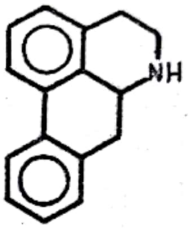
Scanned with OKEN Scanner

III ALCALOIZI DERIVATI DE LA FENILANINA

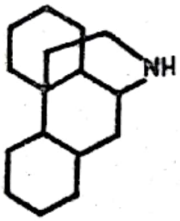
7. Amine și amide substituite la nucleul benzenic

8. Alcaloizi cu nucleu izochinoleinic și benzilizochinoleinic

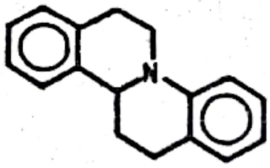
9. Alcaloizi cu nucleu aporfinic



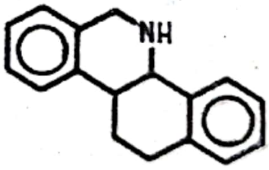
10. Alcaloizi cu nucleu morfinanic



11. Alcaloizi cu nucleu diizochinoleinic



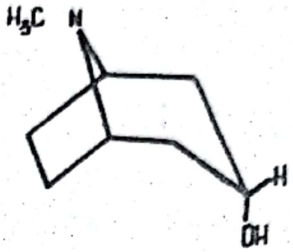
12. Alcaloizi cu nucleu fenantridinic



13. Alcaloizi cu nucleu tropolonic

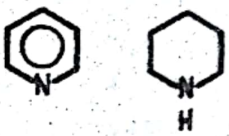
IV ALCALOIZI DERIVATI DE LA LIZINA-ORNITINA

14. *Alcaloizi cu nucleu tropanic*



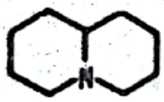
15. *Alcaloizi cu nucleu pirolidinic*

16. *Alcaloizi cu nucleu piridinic și piperidinic*



17. *Alcaloizi cu nucleu pirolizidinic*

18. *Alcaloizi cu nucleu chinolizidinic*



V. ALCALOIZI DERIVATI DE ACETILCOENZIMA A

19. *Alcaloizi cu nucleu diterpenic*

20. *Alcaloizi cu nucleu sterolic*

Scanned with OKEN Scanner

Prepararea alcaloizilor.

Ținînd seama de însemnătatea deosebită a alcaloizilor, s-a atribuit o mare importanță preparării lor, atît în problemele de cercetare cît mai ales la elaborarea unor procese tehnologice ce constituie adeseori obiectul unor brevete.

Să nu uităm că încă din 1820 Pelletier și Caventou au pus la punct procedeul de fabricare industrială a chininei.

De atunci, un număr relativ mare de alcaloizi au trecut în producția industrială (morfină și derivați, stricnină, cocaină, atropină, rezerpină etc.), elaborîndu-se procedee tehnologice care apelează la cele mai noi cuceriri ale științei și tehnicii.

Se cunosc metode generale de preparare care pot fi utilizate în cazul majorității alcaloizilor și metode speciale care se aplică la unii alcaloizi ce prezintă deviații particulare de la tipul general.

Metodele generale se pot reduce la două metode fundamentale în care să se țină seama de următoarele caractere ale alcaloizilor:

1. alcaloizii sînt substanțe cu bazicitate variabilă, solubili în solvenții puțin polari (hidrocarburi aromatice, eteroxizi, derivați clorurați) și insolubili în apă;

2. ei dau săruri definite cu aproape toți acizii. Aceste săruri sînt solubile în solvenți polari (apă, alcool), dar insolubile în solvenți cu polaritate slabă;

3. alcaloizii sînt localizați în interiorul celulelor, unde nu se găsesc în stare liberă, ci asociați cu constituenții celulari, sub formă de săruri organice, complecși cu tanoizii sau chiar adsorbiți la suprafața elementelor de infrastructură, care joacă în acest caz rolul de suport putînd da naștere în timpul extracției la fenomene de schimb de ioni.

La prepararea alcaloizilor din produsul vegetal, trebuie să se acorde aceeași atenție alegerii materiei prime, deoarece aceasta, în general, este foarte voluminoasă (frunze, ierburi), comportă instalații de mare capacitate și necesită cantități apreciabile de reactivi. Din această cauză, pentru ca producerea

lor să fie rentabilă, este necesar ca materia primă să fie suficient de bogată în principii active, fapt care cere maximum de exigenţă în alegerea speciei producătoare, chiar a variabilităţii sistematice, printr-un riguros control botanic şi chimic.

Cele două metode de bază de care s-a amintit, sînt variante ale metodei Stass şi Otto şi în cadrul cărora toate operaţiunile se pot împărţi în trei etape mari:

- pregătirea materiei prime (mărunţirea, pulverizarea),
- extracţia,
- purificarea.

Să le analizăm pe rînd.

Pulverizarea.

Este o operaţiune care nu poate fi îndeplinită oricum. Aşa cum s-a amintit, alcaloizii, sub o formă sau alta, sînt conţinuţi în interiorul celulei care reprezintă un edificiu închis şi care prin membranele sale împiedică circulaţia liberă între exterior şi interior. In consecinţă, cum smulgerea alcaloidului din conţinutul celular se face cu ajutorul solvenţilor, trebuie asigurată pătrunderea solventului pur în interiorul celulei şi circulaţia spre exterior a solventului încărcat cu alcaloid. Această condiţie se asigură în primul rînd prin măcinarea materiei prime, ceea ce conduce la zdrobirea celulelor.

Conform celor enunţate, ar însemna, că condiţia ideală s-ar atinge prin zdrobirea tuturor celulelor din material şi etalarea, în exterior, a conţinutului acestora. Nu se ajunge însă niciodată pînă la acest stadiu.

In primul rînd, dacă materia primă se aduce la un stadiu înaintat de pulverizare, pulberea prea fină, amestecată cu solvent, formează o "cocă" ce astupă utilajele şi împiedică circulaţia liberă a solventului prin materia primă (în special în cazul percolării).

In al doilea rînd, materialul inert din produs (celuloza) adus la un grad mare de fineţe, creează un mediu cu suprafaţă mare, cu proprietăţi adsorbante şi care reţine prin adsorbţie o parte din principiile active, ceea ce micşorează randamentele.

Pe de altă parte, dacă mărunţirea se face în fragmente

prea mari, nu se efectuează o extracţie totală, solventul nu pătrunde în toate celulele materiei prime, ba o parte rămîne chiar în interiorul acesteia, ajungîndu-se şi la o pierdere de solvent. In acelaşi timp, materialul ce se prelucrează ocupă un volum prea mare, blocînd în mod inutil şi nerentabil instalaţiile şi mărind totodată cantitatea de solvent necesar extracţiei. Soluţiile obţinute sînt mai diluate şi necesită un timp mai îndelungat şi consum de energie mai mare la prelucrările ulterioare.

In concluzie, stadiul de măruntire se stabileşte de aşa manieră ca să asigure libera circulaţie a solventului în interiorul materiei prime, să se restabilească continuu echilibrul dintre soluţia concentrată din interiorul celulei şi solventul pur din afară, ceea ce asigură în ultimă instanţă "curgerea" principiului activ din material în soluţia extractivă.

De asemenea, se urmăreşte să nu ocupe decît volumul minim posibil pentru utilizarea la maximum a capacităţii instalaţiilor, dar nici să nu formeze o cocă care să astupe conductele şi ventilele.

In ce priveşte extracţia, cele două metode despre care am vorbit, se deosebesc între ele după tipul solventului cu care se încep operaţiile de extracţie:

1. extracţia cu solvenţi nepolari,
2. extracţia cu solvenţi polari.

1. <u>Extracţia cu solvenţi nepolari</u>.

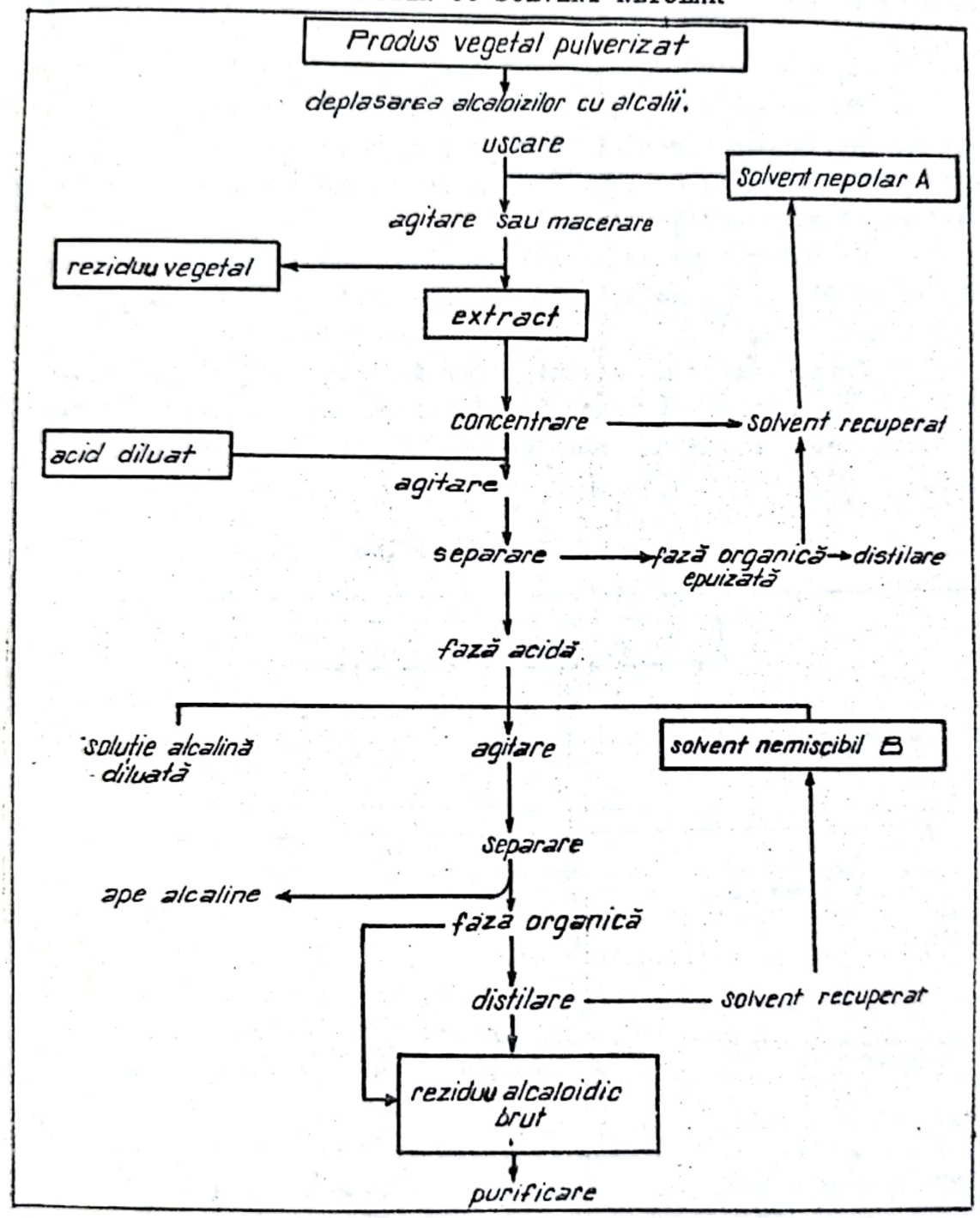
Solvenţii mai des utilizaţi pentru această metodă sînt eterul etilic, cloroformul, benzenul, diclormetanul etc.

Se aplică această metodă cînd alcaloizii se găsesc în produsul vegetal sub formă de bază sau cînd combinaţia sub care se prezintă este solubilă în solvenţi nepolari. De multe ori materia primă se umectează în prealabil cu amoniac sau o soluţie alcalină diluată şi se usucă, procedeu prin care alcaloizii din material sînt trecuţi în bazele respective.

Reziduul alcaloidic brut obţinut prin această metodă este supus apoi diverselor operaţii de purificare ce pot fi mult diversificate prin aplicarea unor procedee foarte diferite între ele.

Schematic metoda poate fi redată astfel:

1. EXTRACTIA CU SOLVENT NEPOLAR



Dacă pentru extracţia alcaloidului se utilizează instalaţii de mare capacitate, condiţionate de caracterele materiei prime, purificările alcaloizilor obţinuţi în stare brută, se fac în

aparatură de laborator sau cel mult semiindustrială, ţinînd cont de faptul că rareori randamentele în alcaloid pur trec de 1%.

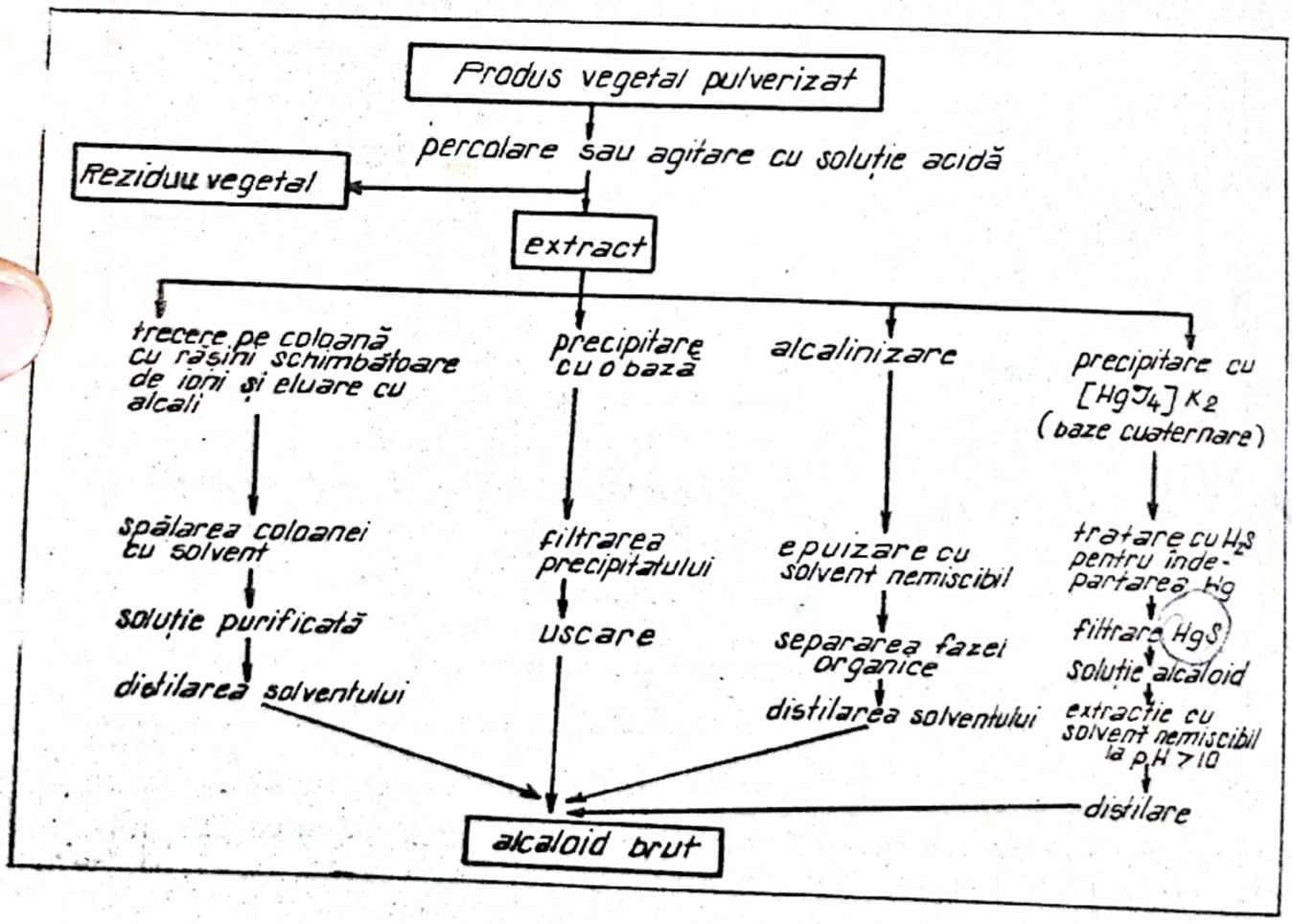
2. Extracţia cu solvenţi polari.

In cadrul acestei metode pot exista două variante după cum extracţia materialului vegetal începe direct cu o soluţie de acid diluată sau cu un solvent organic polar (exemplu alcool) care dizolvă şi sărurile alcaloizilor.

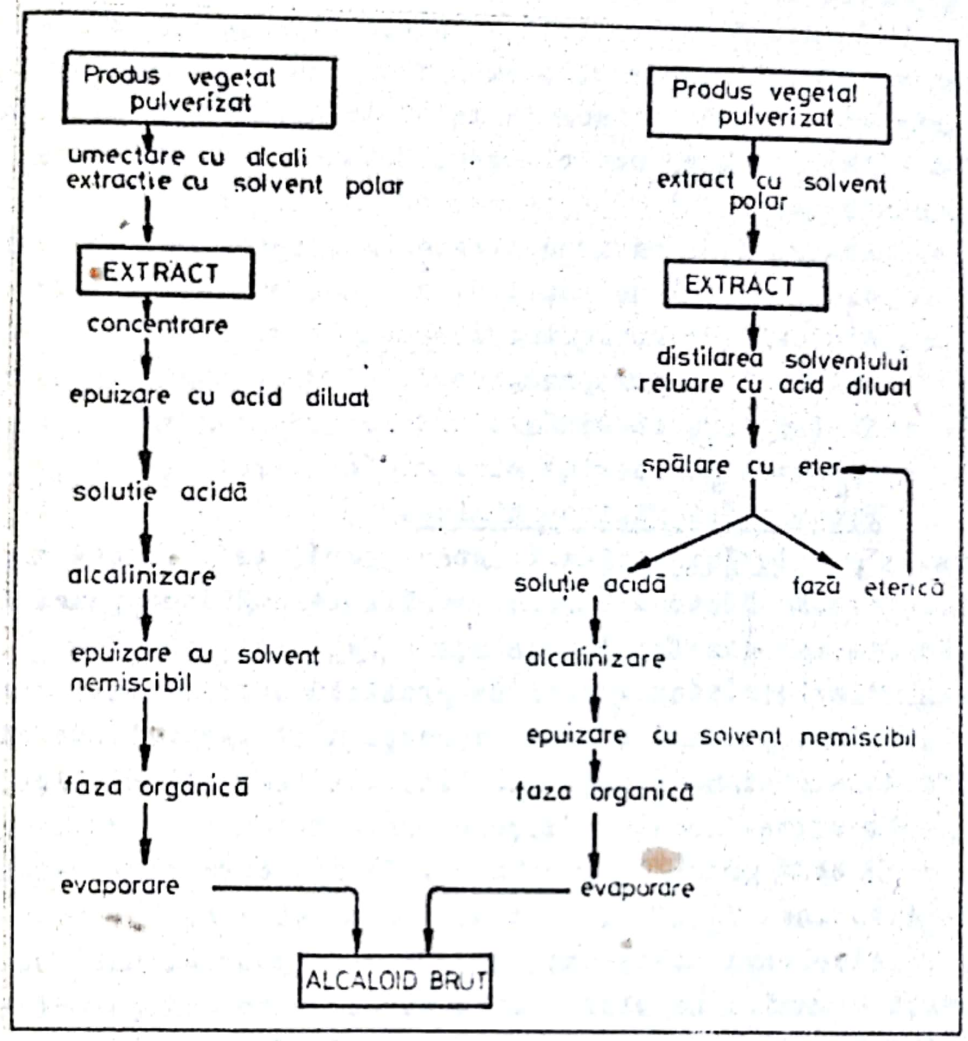
Ca soluţii acide se folosesc mai des soluţiile 1-3% de HCl, 1-3% de H_2SO_4, soluţie 2% de acid tartric, soluţie 5% de acid oxalic etc.

Prima variantă care utilizează direct soluţiile acide este mai expeditivă şi poate îmbrăca forma unor procedee diferite, după caracterele materiei prime şi ale alcaloizilor conţinuţi.

2.a. EXTRACTIA ACIDA



2.b. EXTRACTIA CU SOLVENT POLAR



Purificarea.

De regulă, "alcaloidul brut" obţinut prin oricare din metodele de mai sus,este constituit din totalul alcaloidic conţinut în materialul vegetal. Din aceste motive, pe lîngă purificare se pune în primul rînd problema separării alcaloizilor puri din amestecul brut.

Drept metode de separare se utilizează cristalizarea fracţionată a unor combinaţii mai mult sau mai puţin solubile faţă de diverşi solvenţi, cromatografia simplă pe coloană de adsorbent sau schimbători de ioni, cromatografia pe coloană în gradient de pH, fracţionarea Craig, prepararea unor combinaţii bine definite, uşor

de separat din amestec (reineckaţi, picraţi, stifnaţi etc.).

La scară industrială se obţin de cele mai multe ori alcaloizi sub formă de săruri şi mai rar bazele alcaloidice. Pentru aceasta se aleg sărurile cele mai stabile şi cele mai bine cristalizate ale acizilor, urmărindu-se totodată şi obţinerea celor mai mari randamente.

Astfel de săruri de alcaloizi, preparate industrial sînt:
clorhidratul de morfină,
nitratul de stricnină,
sulfatul de atropină,
fosfatul de codeină,
citratul de cofeină etc.

Proprietăţi fizico-chimice.

Proprietăţi fizice. În stare pură, majoritatea alcaloizilor sînt substanţe solide, bine cristalizate atît sub formă de bază, dar în special sub formă de săruri.

Alcaloizii oxigenaţi se prezintă aproape în totdeauna în stare solidă, pe cînd cei neoxigenaţi sînt lichizi. Se cunosc doar cîţiva alcaloizi oxigenaţi lichizi, cum sînt peletierina, pilocarpina, mezcalina.

Posedă puncte de topire şi de fierbere bine determinate, caracteristice.

Alcaloizii oxigenaţi, sub formă de bază, sînt solubili în solvenţi organici nepolari mai mult decît în cei polari şi sînt insolubili în apă.

Alcaloizii neoxigenaţi, chiar sub formă de bază (nicotina, sparteina, coniina), sînt tot atît de solubili în apă ca şi în solvenţi organici, mai mult, sînt chiar antrenabili cu vapori de apă.

Sărurile cu acizii ale tuturor alcaloizilor sînt solubile în apă, mai puţin în alcool şi nu se dizolvă în solvenţii organici nepolari.

Prezenţa în moleculă a carbonilor asimetrici face ca cei mai mulţi alcaloizi să fie dotaţi cu activitate optică. Aşa cum s-a mai amintit, cea mai mare parte dintre ei, în stare naturală, sînt levogiri, dar se cunosc şi antipozii lor optici ca şi race-

Scanned with OKEN Scanner

micii ce se formează, de obicei, în timpul operaţiunilor de preparare.

Sensul şi gradul deviaţiei optice depinde adesea de solventul în care se efectuează determinarea.

Prezintă spectre de absorbţie caracteristice în UV şi IR, mulţi din ei sînt dotaţi cu fluorescenţă în lumină Wood şi absorb caracteristic prin rezonanţă magnetică nucleară faţă de o radiaţie electromagnetică de joasă frecvenţă.

Alcaloizii bază migrează în cîmpul electric, cei mai mulţi caracterizîndu-se prin electroanaforeză.

Marea lor majoritate sînt lipsiţi de culoare, însă se cunosc şi cîţiva alcaloizi colorați ca berberina, serpentina, sanguinarina.

Toţi sînt dotaţi cu gust amar, adesea extrem de puternic, iar cei neoxigenaţi au şi un miros puternic neplăcut.

Proprietăţi chimice. Proprietatea chimică cea mai caracteristică a alcaloizilor este alcalinitatea. Aceasta este foarte variabilă, în funcţie de structura chimică a alcaloidului respectiv putînd fi atenuată, aşa cum am mai văzut, de unii substituenţi cu caracter acid cum sînt funcţiile carboxil sau oxidrilii fenolici.

Morfina, spre deosebire de toţi ceilalţi alcaloizi, este chiar solubilă în soluţii de hidroxid de sodiu sau potasiu, tocmai datorită caracterului său acid.

De asemenea, alcaloizii purinici sînt foarte slab alcalini, unii dintre ei chiar neutri.

Intr-o scară a alcalinităţii, alcaloizii s-ar putea înşirui astfel: coniina, nicotina, cocaina, chinina, citizina, colchicina, papaverina, alcaloizi purinici neutri.

Cu acizii formează săruri, puternic ionizate în mediu apos, care se dizolvă bine în apă şi din care sînt deplasaţi de bazele tari (KOH, NaOH, NH_4OH). Bazele alcaloidice respective precipită, fiind insolubile în apă, în afară de unele excepţii deja pomenite. Aceste baze pot fi destul de tari, cum este cazul bazelor cuaternare de amoniu sau al nicotinei care albăstreşte hîrtia

de turnesol.

Faţă de unele substanţe, alcaloizii se comportă în mod asemănător şi acestea au căpătat denumirea de reactivi generali ai alcaloizilor. Se cunosc însă şi reactivi speciali pentru anumiţi alcaloizi sau grupe de alcaloizi.

Ca reacţii generale se pot aminti reacţiile de culoare pe care aproape toţi alcaloizii le dau cu acizii tari concentraţi, în deosebi acidul sulfuric concentrat, cu sau fără adaus de alte substanţe.

De asemenea, reacţiile de precipitare pe care le dau cu:

- metalele grele,
- taninurile,
- acizii anorganici cu greutate moleculară mare,
- iodurile duble.

Toate acestea pot servi ca reacţii de identificare, iar unele au fost adaptate şi ca metode de determinare cantitativă.

In cele ce urmează vom enumera cei mai cunoscuţi reactivi ce se utilizează în chimia alcaloizilor, clasificaţi după caracterul reacţiei la care dau naştere.

REACTIVI DE CULOARE

Denumirea reactivului	Compoziţia chimică a reactivului
Wenzel	soluţie permanganat de potasiu 1/200
Luchini	soluţie bicromat de potasiu 1/10
Erdmann	acid azotic 0,5% în acid sulfuric concentrat
Laffon	soluţie 1/20 selenit de sodiu sau amoniu în acid sulfuric concentrat
Fröhde	soluţie 1/100 molibdat de amoniu în acid sulfuric concentrat
Mandelin	soluţie 1/200 vanadat de amoniu în acid sulfuric concentrat
Wasicky	soluţie PABA în acid sulfuric concentrat

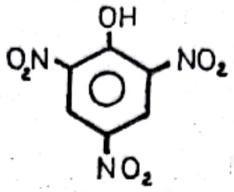
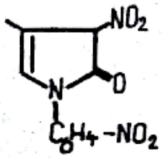
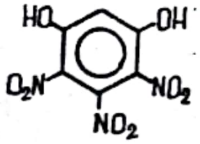
Scanned with OKEN Scanner

Toţi reactivii enumeraţi dau coloraţii sau suite de coloraţii care diferă, de cele mai multe ori, de la alcaloid la alcaloid.

REACTIVI DE PRECIPITARE

Denumirea reactivului	Compoziţia chimică a reactivului	Culoarea precipitatului
Ioduri complexe		
Bouchardat	soluţie apoasă de iod-iodurat	brun-roşietic
Dragendorff — Yvon	soluţie apoasă de iodo-bismutat de potasiu	roşu-portocaliu
Caille - Viel	soluţie apoasă de iodo-antimoniat de potasiu	galben-auriu
Meyer - Valzer	soluţie apoasă de tetra-iodomercuriat bipotasic; cu adaus de 30% cloral-hidrat	alb, devine gălbui şi cristalin; microcristalin
Marmé	soluţie apoasă de iodură dublă de cadmiu şi potasiu; înlocuind iodura de potasiu cu iodură de bariu sau cesiu, sensibilitate metodei creşte	roşu
Acizi anorganici complecşi		
Schulze	acid fosfoantimonic în prezenţă de acid sulfuric concentrat	alb
Sonnenschein	acid fosfomolibdenic în soluţie azotică	galben, amorf
Scheibler	soluţie apoasă de acid fosfowolframic	depozit alb, cristalin
Bertrand	soluţie apoasă acidă de acid silicowolframic	galben sau brun
Metale grele		
	clorură mercurică 1/20	alb sau colorat
	clorură aurică 1/10	alb sau colorat
	clorură de platină 1/10	alb sau colorat

De asemeni alcaloizii precipită cu unele combinaţii organice.

Compoziţia chimică a reactivului	Formula	Aspectul precipitatului
soluţie saturată de acid picric		cristalin
soluţie saturată de acid picrolonic	 acid picrolonic [1-(p-nitrofenil)-3metil-4-nitro-5-pirazolona]	cristalin
soluţie saturată de acid stifnic	 trinitro-rezorcinol	cristalin

Toate precipitatele alcaloizilor obţinute cu combinaţiile organice au puncte de topire bine definite, caracteristice.

Metode de dozare ale alcaloizilor.

Astăzi se cunosc numeroase metode de dozare pentru alcaloizi, deoarece pentru unul şi acelaşi alcaloid pot exista mai multe procedee de lucru, variante ale aceleiaşi metode de bază, după cum se dozează:

- alcaloidul ca substanţă pură,
- din diferite preparate farmaceutice,
- din produsul vegetal.

Pentru fiecare din cele trei cazuri trebuiesc aplicate

procedee diferite de extragere sau izolare a alcaloidului ce se dozează, din mulţimea de substanţe însoţitoare, de cele mai diferite naturi chimice.

Tehnologia farmaceutică utilizează un număr din ce în ce mai mare de substanţe adjuvante în obţinerea formelor medicamentoase (excipienţi, stabilizanţi, dezagreganţi, lubrefianţi, agenţi de dispersie etc.) şi care pot să interfereze cu proprietăţile fizico-chimice ale alcaloidului.

In astfel de condiţii, izolarea alcaloidului pur, din complexul substanţelor însoţitoare în vederea efectuării reacţiei de determinare, pune adesea probleme tehnice deosebit de dificile.

Cînd determinarea se face din material vegetal, pe lîngă condiţiile pe care le-am trecut în revistă la discutarea metodelor de extracţie, trebuie să se mai ţină seama şi de alţi factori despre care vom vorbi.

In ce priveşte procedeele propriu-zise, se cunosc metode de lucru fizice, fizico-chimice şi chimice, ce se pot clasifica astfel:

- metode gravimetrice,
- metode volumetrice,
- metode colorimetrice,
- metode cromatografice,
- metode electroforetice,
- metode prin schimb de ioni,
- metode biologice.

In cele ce urmează vom trece în revistă fiecare din categoriile de metode indicate mai sus, pentru a purta unele discuţii în legătură cu problemele pe care le pun.

Metode gravimetrice.

Problema de bază a tuturor metodelor gravimetrice constă în extragerea alcaloidului şi aducerea sa la un stadiu cît mai înaintat de puritate pentru a prezenta garanţia că se dozează numai alcaloidul urmărit şi nu şi celelalte substanţe, în deosebi azotate.

Din această cauză, deseori, la dozarea prin metoda gravimetrică se pot obţine valori mai mici decît cele reale, rezultate în urma pierderilor inerente operaţiunilor de purificare, aplicate pentru evitarea înglobării în masa alcaloidului de cîntărit, a unor substanţe însoţitoare, cu proprietăţi similare.

De asemenea, reziduurile obţinute în urma purificării şi aduse la pondere constantă sînt de cele mai multe ori de culoare uşor gălbuie, ca urmare a unei uşoare descompuneri a alcaloidului, ceea ce atrage după sine, după cum uşor se înţelege şi o uşoară pierdere din conţinutul alcaloidic.

Invers, dacă uscarea nu se face în condiţii optime, cu certitudinea că orice urmă de solvent a părăsit reziduul alcaloidic, se pot obţine valori mai mari, cum se va vedea mai tîrziu.

Extragerea, din materialul vegetal, se face printr-una din variantele metodei Stass-Otto, iar pentru purificare se recurge de obicei la trecerea succesivă a alcaloidului sub cele două forme: sare-bază, cu solubilizarea corespunzătoare în apă - solvent organic nepolar.

Metoda gravimetrică foloseşte cîntărirea directă dacă alcaloidul ce se dozează se găseşte în produs în cantitate suficientă şi posedă o greutate moleculară mare. Această metodă prezintă unele avantaje prin faptul că nu urmăreşte virajul unui indicator, iar în timpul uscării favorizează eliminarea bazelor volatile, care altfel însoţesc în dozare alcaloidul (exemplu: alcaloizii din Solanaceae sînt însoţiţi de N-metil-pirolină, N-metil-pirolidină). Un lucru deosebit de important este acela că nu necesită cunoaşterea greutăţii moleculare pentru efectuarea calculelor, fapt deosebit de util în lucrările de cercetare.

Pe lîngă cele relatate, metodele gravimetrice prezintă însă şi dezavantaje, care constau în surse de erori ce decurg din condiţiile enumerate mai sus.

In primul rînd, aşa cum am văzut, mulţimea operaţiunilor de purificare este sursa cea mai importantă de pierderi din conţinutul alcaloidic.

Solvenţii care se folosesc uneori pentru îndepărtarea substanţelor lipidice aflate în cantitate mare în materialul vege-

Scanned with OKEN Scanner

Din această cauză, deseori, la dozarea prin metoda gravimetrică se pot obţine valori mai mici decît cele reale, rezultate în urma pierderilor inerente operaţiunilor de purificare, aplicate pentru evitarea înglobării în masa alcaloidului de cîntărit, a unor substanţe însoţitoare, cu proprietăţi similare.

De asemenea, reziduurile obţinute în urma purificării şi aduse la pondere constantă sînt de cele mai multe ori de culoare uşor gălbuie, ca urmare a unei uşoare descompuneri a alcaloidului, ceea ce atrage după sine, după cum uşor se înţelege şi o uşoară pierdere din conţinutul alcaloidic.

Invers, dacă uscarea nu se face în condiţii optime, cu certitudinea că orice urmă de solvent a părăsit reziduul alcaloidic, se pot obţine valori mai mari, cum se va vedea mai tîrziu.

Extragerea, din materialul vegetal, se face printr-una din variantele metodei Stass-Otto, iar pentru purificare se recurge de obicei la trecerea succesivă a alcaloidului sub cele două forme: sare-bază, cu solubilizarea corespunzătoare în apă - solvent organic nepolar.

Metoda gravimetrică foloseşte cîntărirea directă dacă alcaloidul ce se dozează se găseşte în produs în cantitate suficientă şi posedă o greutate moleculară mare. Această metodă prezintă unele avantaje prin faptul că nu urmăreşte virajul unui indicator, iar în timpul uscării favorizează eliminarea bazelor volatile, care altfel însoţesc în dozare alcaloidul (exemplu: alcaloizii din Solanaceae sînt însoţiţi de N-metil-pirolină, N-metil-pirolidină). Un lucru deosebit de important este acela că nu necesită cunoaşterea greutăţii moleculare pentru efectuarea calculelor, fapt deosebit de util în lucrările de cercetare.

Pe lîngă cele relatate, metodele gravimetrice prezintă însă şi dezavantaje, care constau în surse de erori ce decurg din condiţiile enumerate mai sus.

In primul rînd, aşa cum am văzut, mulţimea operaţiunilor de purificare este sursa cea mai importantă de pierderi din conţinutul alcaloidic.

Solvenţii care se folosesc uneori pentru îndepărtarea substanţelor lipidice aflate în cantitate mare în materialul vege-

Scanned with OKEN Scanner

tal (ca în cazul fructelor şi seminţelor), pot dizolva însă şi alcaloizii urmăriţi. Aşa se petrece în cazul dozării stricninei.

La deplasarea alcaloizilor sub formă de bază nu se recomandă utilizarea unor baze tari atunci cînd se urmăreşte dozarea unor alcaloizi esteri (aconitină, atropină, alcaloizi din Veratrum etc.), cînd se poate produce hidroliza legăturii esterice, dozîndu-se de fapt numai alcaminele respective. Aceleaşi baze fac ca la dozarea morfinei să se formeze fenolatul, morfina solubilizîndu-se în soluţia alcalină.

Din aceste motive, mai convenabilă este utilizarea amoniacului sau şi mai bine, a unei suspensii apoase de hidroxid de calciu sau de magneziu aşa cum se foloseşte la dozarea alcaloizilor din cornul de secară.

Uneori, ca bază precipitantă se foloseşte carbonatul de sodiu, care însă poate prezenta pericolul de a forma carbonaţi stabili cu alcaloizii, ceea ce după acidularea soluţiei impune decarbonatarea acesteia prin agitare pînă la îndepărtarea completă a bioxidului de carbon.

Chiar amoniacul, în concentraţie prea mare, poate să conducă la izomerizări şi izomerii formaţi să posede o altă solubilitate în solvenţii pe care-i foloseşte metoda. Aceşti izomeri pot fi fie mai labili, fie mai stabili decît alcaloidul original, în orice caz, în ambele ipostaze pot conduce la pierderi.

Si acizii pot crea dificultăţi în cursul aplicării metodelor de dozare. Astfel, unii acizi tari ca HCl sau H_2SO_4 pot, de asemenea, să provoace hidroliza alcaloizilor esteri, în plus, dacă are loc şi o uşoară încălzire, se pot hidroliza şi glicoalcaloizii (tomatina, solanina).

Alcaloizii din cornul de secară pot să dea naştere la clorhidraţi greu solubili în apă, pentru care motiv, în acest caz, se recomandă folosirea unui acid mai slab, ca acidul tartric.

Ca şi bazele tari, acizii tari pot produce izomerizări nedorite şi în special, racemizarea levogirilor care sînt cei ce au şi activitatea farmacodinamică cea mai înaltă.

Nu mai puţină atenţie trebuie acordată în alegerea solven-

ţilor pentru ca aceştia să fie selctivi şi să nu producă greutăţi operative.

Astfel, eterul etilic dizolvă prea puţin morfina pe cînd alcoolul amilic, cel mai bun solvent pentru morfină, posedă un punct de fierbere prea ridicat, ceea ce creează dificultăţi la îndepărtarea sa în operaţiunile ulterioare.

Cloroformul este un solvent bun şi destul de des utilizat, însă în prezenţa alcaliilor, se poate descompune parţial cu eliberare de acid clorhidric, ce împiedică trecerea alcaloidului în faza organică. In cazul colchicinei se formează combinaţii echimoleculare, stabile, care nu se desfac aşa de uşor în timpul uscării.

Faţă de dezavantajele cloroformului, în ultimul timp este tot mai des folosit diclormetanul,dotat cu selectivitate mai avansată şi se pare, mai puţin lipofil.

Sînt şi cazuri cînd se utilizează amestecuri, în diferite proporţii, de doi sau mai mulţi solvenţi.

In sfîrşit, în afara consideraţiilor generale de mai sus, sînt unele produse care datorită particularităţilor proprii,creează dificultăţi la dozare. Astfel, seminţele de Strychnos, datorită albumenului foarte cornos, trebuie macerate cu hidroxid de calciu, iar la dozarea alcaloizilor din Cortex Chinae aceştia sînt desfăcuţi mai întîi din combinaţiile tanoidice cu ajutorul acidului clorhidric.

Exemple de alcaloizi care se dozează prin cîntărire directă sînt cafeina, teobromina, teofilina, colchicina.

Cînd alcaloizii se găsesc în produsul vegetal în cantitate redusă şi mai au şi o greutate moleculară mică, se procedează la înglobarea lor într-un precipitat.

Se folosesc de regulă, pentru precipitare, substanţe dotate cu greutate moleculară mare, pentru a avea erori cît mai mici la cîntărire.

Cel mai folosit în acest scop este reactivul Bertrand (acid silicotungstic) care, cu alcaloizii,formează o combinaţie cu următoarea constituţie:

$$12(WO_3 \cdot SiO_2 \cdot 2H_2O) \cdot 4(\text{mol. alcaloid} \cdot nH_2O)$$

In cazul unor alcaloizi ca cei din Secale cornutum sau Tuber Aconiti compoziţia complexului este alta:

$$2(WO_3 \cdot SiO_2) \cdot 7(\text{mol. alcaloid})$$

Pentru efectuarea dozării se recurge la extracţia alcaloidului, purificare, aducerea în soluţie acidă şi tratarea cu o cantitate determinată de reactiv Bertrand.

Se aduce soluţia la fierbere şi se lasă în repaus 24–48 ore, se filtrează cantitativ şi se calcinează. După cantitatea de WO_3 cîntărită, se deduce prin calcul cantitatea de alcaloid, cunoscînd proporţia în care intră în combinaţie cu reactivul ca şi greutatea sa moleculară.

Faptul că compoziţia precipitatului variază în raport cu cantitatea reactivului folosit la precipitare şi gradul de aciditate al mediului, sînt considerate dezavantaje ale acestei metode.

In plus, odată cu precipitarea alcaloidului, dacă purificarea sa nu a fost riguros executată, există pericolul de a precipita împreună şi alte substanţe care interferează, ca: aminoacizi, proteine, amine biogene etc.

Un alt reactiv folosit drept agent de precipitare este reactivul Meyer modificat de Valzer (reactiv Meyer-Valzer). Se cunosc patru tipuri de combinaţii pe care acest reactiv le dă cu alcaloizii.

$$(HgJ_2) \cdot (\text{alcaloid} \cdot HJ)$$
$$2(HgJ_2) \cdot (\text{alcaloid} \cdot HJ)$$
$$(HgJ_2) \cdot 2(\text{alcaloid} \cdot HJ)$$
$$3(HgJ_2) \cdot 2(\text{alcaloid} \cdot HJ)$$

Scanned with OKEN Scanner

Inconvenientul mare al acestei metode constă în faptul că prezintă o variaţie prea largă în componenţa precipitatelor care se formează. Se pare că numai stricnina dă o singură combinaţi cu reactivul mai sus pomenit (E.Popper - 1961).

Metode volumetrice.

Deşi în ultima vreme metodele volumetrice ca metode generale de analiză sînt din ce în ce mai mult înlocuite cu cele colorimetrice şi spectrofotometrice, totuşi farmacopeile în vigoare mai oficializează încă multe metode volumetrice pentru dozarea alcaloizilor. F.R.VIII prevede în majoritatea cazurilor metode titrimetrice (în mediu apos sau anhidru) pentru dozarea alcaloizilor puri, în forme galenice sau în produse vegetale.

In aplicarea metodelor volumetrice trebuie să se ţină seama că alcaloizii se comportă ca baze mai mult sau mai puţin tari.

Atunci cînd se folosesc metode acidimetrice titrarea se poate face direct sau indirect.

Direct, se procedează la extragerea alcaloidului, purificarea sa, dizolvarea într-un solvent cum este alcoolul şi titrarea cu soluţie de acid. Dacă solventul folosit la extracţie este cloroformul,trebuie ţinut seamă că acesta reţine uneori apă ce păstrează - în soluţie - o parte din alcaliile folosite în decursul metodei, ceea ce la titrarea cu acid conduce la obţinerea unor valori mai mari.

Ca soluţii acide se folosesc de obicei acidul clorhidric sau sulfuric în soluţii titrate 0,02 N sau 0,01 N. In orice caz nu se folosesc diluţii mai mari de 0,01 N.

Drept indicator la titrare se utilizează de obicei roşu de metil.

In procedeele indirecte, peste reziduul alcaloidic, purificat, se aduce o cantitate cunoscută de soluţie titrată de acid care reacţionează cu alcaloidul, retitrîndu-se apoi excesul de acid cu o soluţie de NaOH sau KOH de aceeaşi normalitate. Prin diferenţă se află volumul de soluţie acidă corespunzătoare alcaloidului.

Această metodă elaborată de Keller este utilă atunci cînd în produsul de analizat se află un singur alcaloid. Dacă în produ-

sul de dozat există mai mulţi alcaloizi se consideră greutatea moleculară medie a tuturor alcaloizilor, sau cel puţin a celor mai importanţi (exemplu Cortex Chinae).

De cînd a fost imaginată şi pusă la punct protometria, o serie de alcaloizi în stare pură mai ales, sau din soluţii injectabile mai puţin complexe, se titrează cu acid perclbric 0,1 N în mediu neapos.

Pentru efectuarea unei determinări volumetrice, corecte este bine să se ţină seama de o serie de factori care pot să constituie, în caz contrar, surse de eroare.

Cînd în timpul extracţiei alcaloizilor, la deplasarea lor sub formă de bază, cu ajutorul alcaliilor, în sistem se găsesc şi săruri de amoniu, trebuie avut în vedere că se poate pune în libertate amoniac, care falsifică rezultatele.

Inainte de titrare, reziduul alcaloidic se usucă la etuvă pentru îndepărtarea bazelor volatile. Acestea au aceleaşi proprietăţi chimice ca şi alcaloizii pe care îi însoţesc în produsul vegetal şi provin din procesul de biosinteză sau de degradare al acestora.

Alegerea nepotrivită a indicatorului în legătură cu stabilirea punctului de viraj poate constitui o sursă de erori ca şi manipularea necorespunzătoare a unor solvenţi foarte volatili (eter etilic, cloroform) în timpul efectuării dozării. Astfel, la dozarea alcaloizilor din Radix Ipecacuanhae este necesară prelevarea unei cote părţi din soluţia de alcaloizi în amestec eter-cloroform. Dacă nu se iau măsuri pentru a evita volatilizarea acestora în timpul manipulărilor se ajunge la soluţii mai concentrate în alcaloid decît cele reale.

Metode volumetrice care au fost dezvoltate şi larg utilizate în ţara noastră, sînt cele mercurimetrice. In forma lor iniţială, elaborată de Votecek şi Kaparek au fost preluate, perfecţionate şi dezvoltate de Ionescu-Matiu şi Ana Popescu.

In aceste metode alcaloidul izolat prin precipitări cu reactivul Meyer-Valzer este separat, spălat cu apă şi mineralizat cu un amestec sulfo-nitric. Din soluţia mineralizată ce conţine

sul de dozat există mai mulţi alcaloizi se consideră greutatea moleculară medie a tuturor alcaloizilor, sau cel puţin a celor mai importanţi (exemplu Cortex Chinae).

De cînd a fost imaginată şi pusă la punct protometria, o serie de alcaloizi în stare pură mai ales, sau din soluţii injectabile mai puţin complexe, se titrează cu acid perclbric 0,1 N în mediu neapos.

Pentru efectuarea unei determinări volumetrice, corecte este bine să se ţină seama de o serie de factori care pot să constituie, în caz contrar, surse de eroare.

Cînd în timpul extracţiei alcaloizilor, la deplasarea lor sub formă de bază, cu ajutorul alcaliilor, în sistem se găsesc şi săruri de amoniu, trebuie avut în vedere că se poate pune în libertate amoniac, care falsifică rezultatele.

Inainte de titrare, reziduul alcaloidic se usucă la etuvă pentru îndepărtarea bazelor volatile. Acestea au aceleaşi proprietăţi chimice ca şi alcaloizii pe care îi însoţesc în produsul vegetal şi provin din procesul de biosinteză sau de degradare al acestora.

Alegerea nepotrivită a indicatorului în legătură cu stabilirea punctului de viraj poate constitui o sursă de erori ca şi manipularea necorespunzătoare a unor solvenţi foarte volatili (eter etilic, cloroform) în timpul efectuării dozării. Astfel, la dozarea alcaloizilor din Radix Ipecacuanhae este necesară prelevarea unei cote părţi din soluţia de alcaloizi în amestec eter-cloroform. Dacă nu se iau măsuri pentru a evita volatilizarea acestora în timpul manipulărilor se ajunge la soluţii mai concentrate în alcaloid decît cele reale.

Metode volumetrice care au fost dezvoltate şi larg utilizate în ţara noastră, sînt cele mercurimetrice. In forma lor iniţială, elaborată de Votecek şi Kaparek au fost preluate, perfecţionate şi dezvoltate de Ionescu-Matiu şi Ana Popescu.

In aceste metode alcaloidul izolat prin precipitări cu reactivul Meyer-Valzer este separat, spălat cu apă şi mineralizat cu un amestec sulfo-nitric. Din soluţia mineralizată ce conţine

sulfat mercuric se precipită mercurul cu nitroprusiat de sodiu, iar nitroprusiatul de mercur se resolubilizează prin titrare cu soluţie de clorură de sodiu pînă la limpezirea soluţiei.

Metode colorimetrice.

Ca în toată chimia vegetală şi în cazul alcaloizilor se dă o preferinţă din ce în ce mai mare metodelor de dozare colorimetrice.

Un inconvenient în cazul alcaloizilor îl prezintă faptul că aceştia se găsesc, în acelaşi drog vegetal, în grupe sau familii de alcaloizi cu proprietăţi mai mult sau mai puţin asemănătoare. Cum reacţiile colorimetrice prezintă o mare specificitate, alcaloizii secundari pot crea dificultăţi serioase. Trebuie urmărit ca reacţia de culoare să fie foarte specifică şi să nu interfereze cu alţi derivaţi înrudiţi structural.

In schimb, acest lucru dă posibilitatea dozării unuia sau mai multor alcaloizi alături de ceilalţi, în aceeaşi probă de analizat (exemplu: hidrastina alături de berberină).

O mare atenţie trebuie să se dea procedeului de purificare a extractului alcaloidic pentru ca soluţia cu ajutorul căreia se efectuează reacţia de culoare să fie cît mai "curată", cu alte cuvinte să se obţină totdeauna nuanţele corespunzătoare standardului.

O coloraţie cît de slabă a extractului alcaloidic (gălbuie, uşor brunie etc.) face ca după efectuarea reacţiei, coloraţia obţinută să nu poată fi comparată cu cea a standardului sau să conducă la valori eronate.

Pentru purificarea extractului vegetal sînt mult folosite în ultimul timp trecerile peste coloane de diferiţi adsorbanţi.

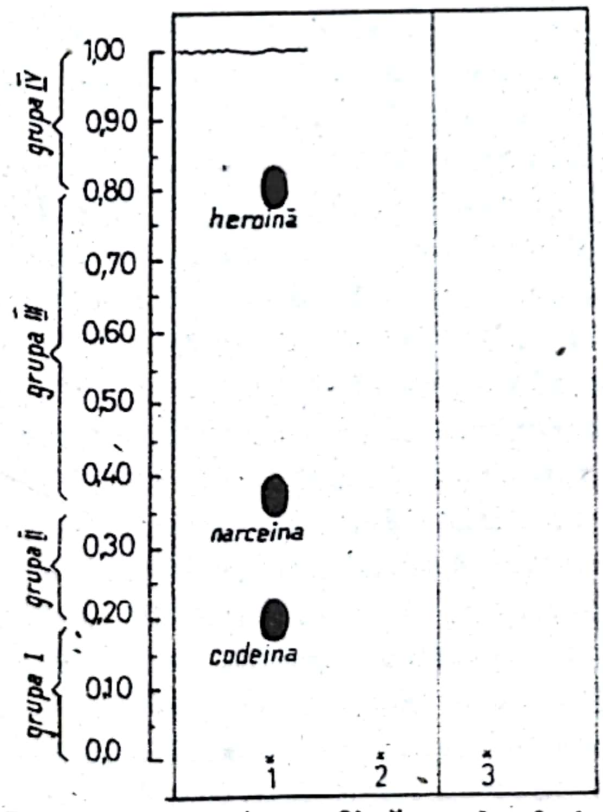
Proba martor are de asemenea o mare importanţă, iar atunci cînd se utilizează probe standard se vor folosi substanţe care să corespundă cel puţin condiţiilor farmacopeei.

Alte metode fizico-chimice utilizate uneori pentru dozarea alcaloizilor, sînt cele polarimetrice, refractometrice, polarografice, potenţiometrice, fluorometrice. O mare dezvoltare a luat în timpul din urmă, atît în scopuri de cercetare cît şi de control curent, metoda cromatografică.

Scanned with OKEN Scanner

In afara studiilor foarte importante care au pus la punct relaţii matematice între structura alcaloizilor şi valorile Rf, în funcţie de natura solvenţilor developanţi şi care au condus la clasificări interesante , în general, sau pe grupe de alcaloizi, deosebit de valoroase sînt metodele de dozare cromatografice,simple şi elegante.

Macek şi colaboratorii săi au pus la punct o metodă generală de analiză a alcaloizilor dintr-un amestec prin separarea lor în grupe mai mici în funcţie de comportarea ce o au în sistemul de bază. La fiecare grupă, alcaloizii respectivi se repartizează în ordinea valorilor Rf, fiind apoi identificaţi şi prin reacţii caracteristice suplimentare, prin spectrele în UV direct pe hîrtie, etc. Practic, pe o bandă de hîrtie cromatografică se aplică două spoturi din soluţia de analizat (spoturile nr.2 şi nr.3).



Dozarea cromatografică a alcaloizilor.
(Hais-Macek - 1963).

Alături de cele două spoturi conținînd soluția de analizat se aplică, ca substanță etalon, un amestec de soluții de codeină, narceină și heroină. Hîrtia, înainte de a se aplica spoturile, trebuie îmbibată cu formamidă ce conține 1% acid acetic.

Cromatograma se developează cu cloroform.

După developare, banda corespunzătoare unuia din spoturile de analizat și probelor martor se stropește cu reactiv Dragendorff și după poziția și Rf-ul spoturilor se împart alcaloizii în patru grupe:

I. alcaloizi cu Rf-uri cuprinse între 0-0,2, adică inferioare Rf-ului codeinei;

II. spoturile cuprinse între codeină și narceină, adică de la Rf 0,2-0,35;

III. grupa cu spoturile plasate între cele ale narceinei și heroinei, adică cu valori Rf cuprinse între 0,35 și 0,8;

IV. ultima grupă, cu Rf-uri mai mari de 0,8, cu alte cuvinte cele plasate deasupra spotului heroinei.

Cealaltă bandă (corespunzătoare probei nr.3) se examinează în lumină Wood și dacă prezintă spoturi cu fluorescență albastră se stropește cu soluție de PABA (p-dimetil-amino-benzaldehidă). O colorație albastră violet indică prezența alcaloizilor din Secale cornutum, care se încadrează în grupa independentă V, ce se identifică pe baza comportării lor cromatografice.

Pentru dozare se pot folosi două procedee:

- în primul rînd se decupează din banda de hîrtie cromatografică spoturile bine separate și identificate, bucățile decupate se mărunțesc și se extrag cu un solvent apropiat. Cu soluțiile obținute se efectuează apoi dozarea;

- cel de al doilea procedeu prevede stropirea benzii cromatografice cu reactiv Dragendorff și evaluarea cantitativă a substanței din spoturi prin colorimetrarea lor direct pe hîrtia de filtru, folosind fotometre special construite pe principiul densitometriei. Pentru a ușura operațiunea de colorimetrare benzile se fac transparente prin imersarea lor într-un amestec de brom-naftalină și ulei de parafină. Unele aparate sînt dotate și

cu un sistem automat de integrare logaritmică concomitentă ce trasează direct curba procentuală a alcaloizilor din proba de analizat.

In unele cazuri este utilizată electroforeza pe hîrtie ţinînd seama că alcaloizii sînt corpi dotaţi cu sarcină electrică de diferite valori şi care migrează în cîmpul electric. După stropirea cu reactiv Dragendorff, evaluarea cantitativă se face tot pe cale densitometrică.

Metodele descrise prezintă marele avantaj de a determina separat fiecare individ chimic şi nu totalul alcaloidic.

Cele mai noi metode de dozare ale alcaloizilor folosesc schimbul de ioni. Soluţia ce conţine alcaloizi, se trece peste o coloană de răşină cationică ce conţine ioni Mg^{2+} şi care sînt schimbaţi cu cationii alcaloidici. Ionii de magneziu ce apar în efluent sînt titraţi complexometric, calculîndu-se apoi echivalentul de alcaloid corespunzător ionilor de magneziu dozaţi. Metoda este foarte simplă şi permite dozarea unor cantităţi reduse de alcaloizi.

Un loc aparte în domeniul determinării cantitative a alcaloizilor, îl ocupă metodele biologice.

Acestea sînt cele mai puţin precise dar în schimb sînt cele mai specifice atunci cînd se foloseşte pentru titrarea biologică acţiunea farmacodinamică cea mai semnificativă a alcaloidului. Un astfel de exemplu este determinarea conţinutului în atropină folosind ca test ochiul de broască. In urma acţiunii midriatice a atropinei se măsoară gradul de dilatare al pupilei, în funcţie de concentraţia în atropină şi se interpolează pe o curbă etalon.

In metodele biologice inconvenientul principal provine din gradul înalt de subiectivitate al materialului biologic utilizat ca test şi care poate conduce la un coeficient de eroare al metodei de pînă la 30%.

Acţiunea terapeutică.

Aşa cum s-a arătat în definiţie, alcaloizii sînt substanţe care, de regulă, în cantităţi reduse exercită o acţiune far-

macodinamică marcată, în doze mai mari fiind adesea toxici puternici (exemplu: aconitina).

Alcaloizii sînt mai rar lipsiţi de toxicitate redusă (exemplu: narcotina).

Acţiunea lor farmacodinamică este specifică şi se exercită la nivel central sau asupra organelor periferice.

Aceste proprietăţi îi fac să fie larg folosiţi în terapeutică. Deoarece fiecare dintre ei este dotat cu proprietăţi farmacodinamice specifice, acestea vor fi studiate în cadrul monografiilor respective.

Intrebuinţări.

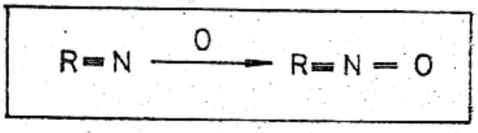
Fiind substanţe medicamentoase bine definite, alcaloizii sînt mai rar folosiţi sub forma unor extracte brute sau sub forma produsului vegetal ca atare.

Cel mai adesea se folosesc formele farmaceutice obţinute cu ajutorul alcaloidului pur: dragele, comprimate, supozitoare, colire, fiolaje.

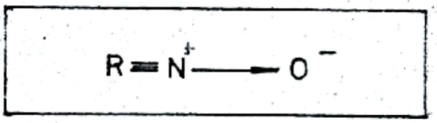
Se folosesc de asemenea mult, derivaţii semisintetici ai unor alcaloizi cu mare importanţă terapeutică: diacetilmorfina (heroina), derivaţi de rezerpină, tropină, colchicină etc.

G E N A L C A L O I Z I

Genalcaloizii sînt substanţe de origine naturală sau sintetică, corespunzătoare unor alcaloizi şi caracterizaţi ca aminooxizi în care azotul trivalent al alcaloidului devine pentavalent prin fixarea unui atom de oxigen, conform reacţiei generale:



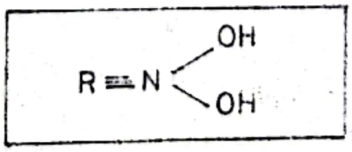
Combinaţia aminooxidică se poate găsi şi în stare disociată ca urmare a repartiţiei electronilor între atomul de azot şi cel de oxigen.



Primul genalcaloid descoperit în plante a fost genezerina din viţa africană: Physostigma venenosum, în 1915. După această dată au mai fost descoperiţi o serie de genalcaloizi ca: genhiosciamina, genmorfina, genstricnina. Azi se prepară pe cale sintetică genalcaloizi, din mai toţi alcaloizii cunoscuţi.

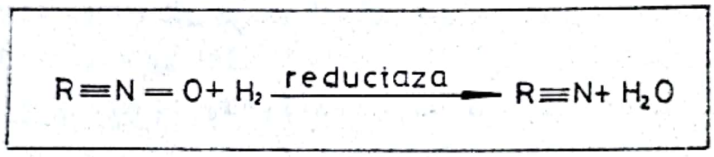
Genalcaloizii sînt baze foarte slabe din care cauză nu dau săruri cristalizate cu acizii, sub formă de bază sînt mai solubili în apă decît alcaloizii corespunzători şi insolubili în eter. Cei corespunzători unor alcaloizi cu solubilitate mai mare în apă (cum ar fi atropina, hiosciamina, scopolamina), sînt chiar foarte higroscopici.

Ei se pot obţine şi în stare hidratată, sub forma:



In organism ei exercită aceeaşi acţiune farmacodinamică ca şi alcaloizii respectivi, însă cu o toxicitate cu mult mai redusă, ceea ce permite administrarea lor în doze mai mari, atunci cînd este nevoie.

Odată ajunşi în celulele anumitor organe ei pot fi reduşi de către reductazele prezente în acestea, cu ajutorul hidrogenului luat de la substrat sau adus de un transmiţător de hidrogen.



In felul acesta se regenerează alcaloidul original.

ALCALOIZI DERIVAȚI DE LA GLICOCOL

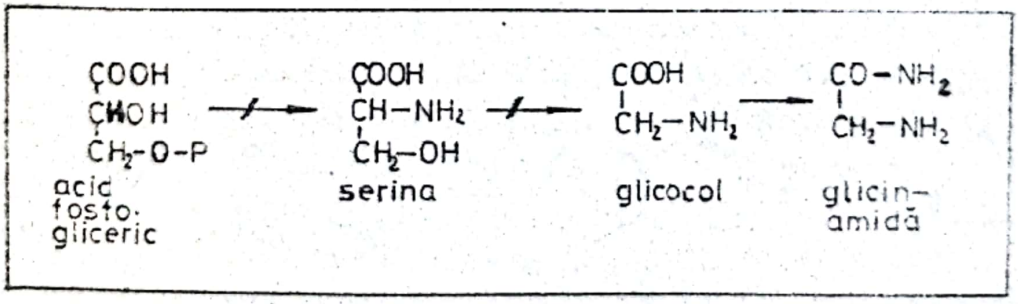
In această categorie sînt cuprinși un mare număr de alcaloizi cu structuri chimice destul de apropiate dar care se înrudesc, în primul rînd, prin originea lor biogenetică.

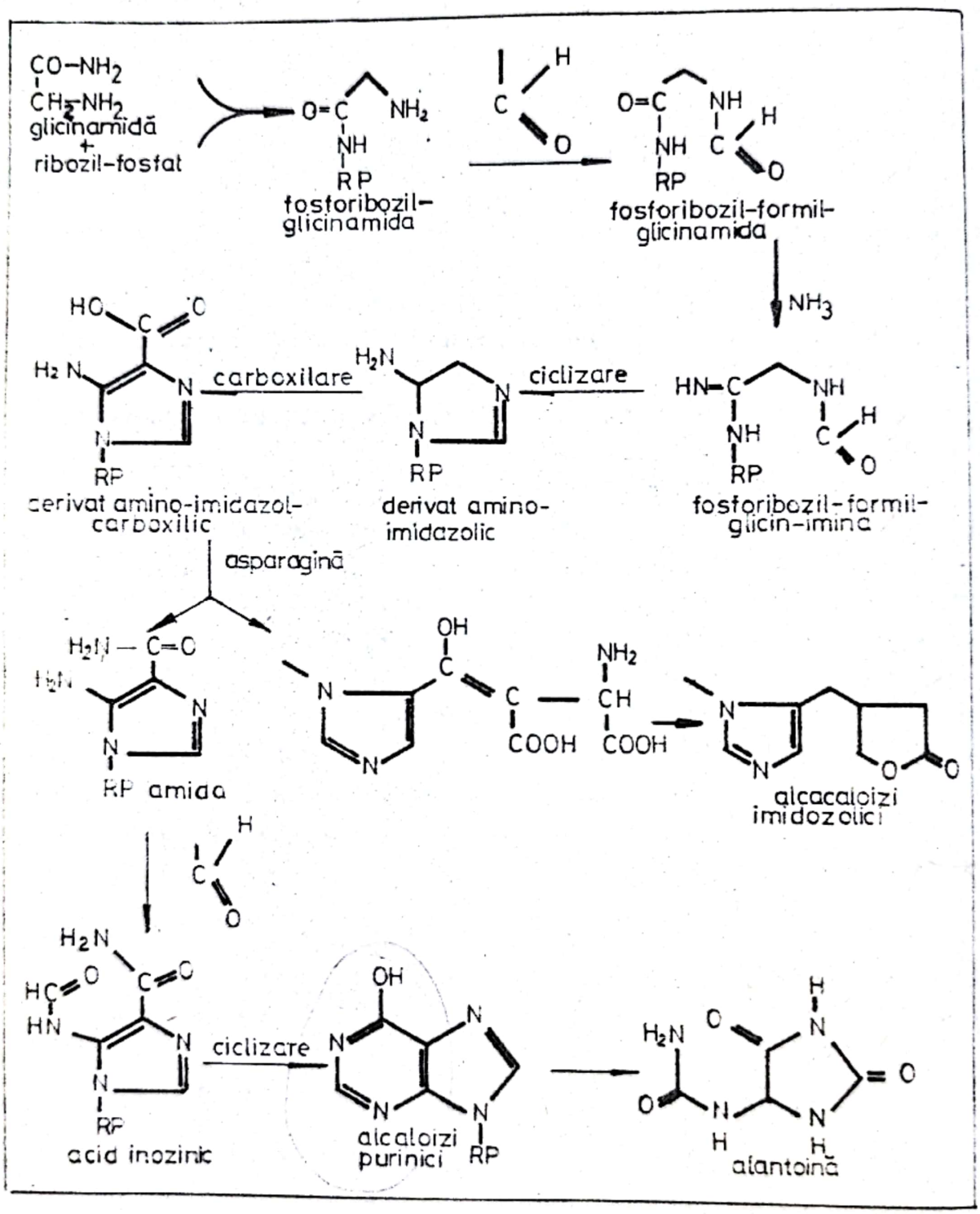
Ei își găsesc originea într-unul din componenții ciclului fotosintezei și anume în esterul fosforic al glicerinei care este precursorul serinei, aminoacid care, prin pierderea unei unități [C 1], conduce la glicocol.

Acesta, sub formă de glicinamidă și cuplat cu fosforibozilamina conduce, în continuare, la formarea unor alcaloizi dintre care cei mai importanți sînt cei cu nucleu purinic, cu nucleu imidazolic și derivații alantoinei, foarte răspîndiți în plantele superioare (E.Constantinescu și colab. - 1967).

Schematic biosinteza acestor alcaloizi are loc după mecanismul redat la pag.64 (Luckner - 1966).

In realitate mecanismul biosintetic redat în această schemă este cu mult mai complicat și se întrepătrunde cu metabolismul acizilor nucleici, general atît pentru organismele vegetale cît și pentru cele animale.





BIOGENEZA ALCALOIZILOR DERIVATI DE LA GLICOCOL.

Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu imidazolic

FOLIUM JABORANDI

Jaborandi folium

Impropriu denumit astfel, produsul este constituit din foliolele obţinute de la trei specii de Pilocarpus din familia Rutaceae: Pilocarpus jaborandi, Pilocarpus microphyllus, Pilocarpus pennatifolius.

Speciile producătoare sînt arbori sau arbuşti, cu frunze coriace, originare din America de Sud şi Centrală.

Caractere macroscopice.

Foliole oval eliptice, coriace, uşor pubescente, cu marginea puţin răsfrîntă către faţa inferioară. La bază uşor cordate şi scurt peţiolate, au vîrful vizibil emarginat. Nervaţiunea penată se anastomozează către margini, formînd alte două false nervuri paralele cu aceasta.

Sînt late de 3-6 cm şi ating lungimi cuprinse între 7-15 cm după specie. Culoarea, la început verde-gălbuie, devine cu timpul, prin păstrare, roşietică. Posedă miros aromatic iar gustul uşor aromat şi amar provoacă salivaţie. După speciile producătoare se cunosc diferite sorturi comerciale. Astfel, din specia Pilocarpus jaborandi se obţine sortul comercial Folium Jaborandi de Pernambuco, din Pilocarpus microphyllus sortul Folium Jaborandi de Maranham iar din specia Pilocarpus pennatifolius drogul denumit Folium Jaborandi de Paraguay.

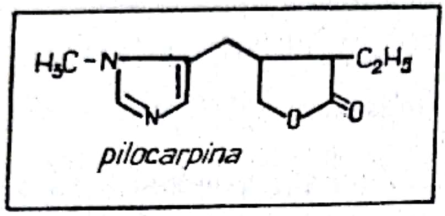
Aceste denumiri comerciale provin de la localitatea sau regiunea de unde se recoltează şi se acumulează produsul.

Compoziţia chimică.

Alcaloizii cu nucleu imidazolic ce constituie principiile active nu trec de obicei, în produsul comercial, de valori peste 0,7-0,8% deşi, în produsul proaspăt, se găseşte o cantitate mai ma-

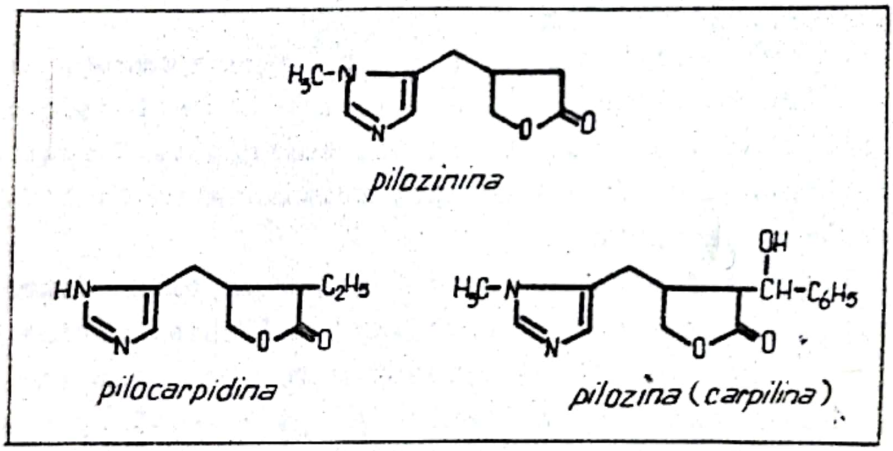
re de alcaloizi. Aceştia însă se degradează treptat prin conservare.

Alcaloidul principal şi care imprimă şi activitatea terapeutică majoră este pilocarpina.

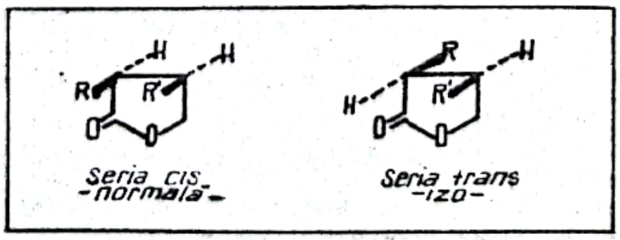


pilocarpina

Au mai fost însă identificaţi şi izolaţi şi alţi alcaloizi cu structură asemănătoare ca: pilocarpidina, pilozina, pilozinina, pseudojaborina.



In afara acestor alcaloizi s-au mai izolat izopilocarpina şi izopilozina. Se presupune că ar exista în drogul proaspăt şi izopilocarpidina, dar pînă în prezent nu s-a reuşit izolarea acestui compus. Deosebirea între seria normală şi seria izo este izomeria cis-trans de la ciclul butirolactonic.



Formele cis sînt mai puţin stabile, trecînd în mediu alcalin la forma trans corespunzătoare, mai stabilă.

La deschiderea ciclului lactonic, acţiunea farmacodinamică dispare.

Pentru extragerea alcaloizilor din materialul vegetal se foloseşte un procedeu interesant. Se face o primă extracţie a materialului vegetal cu alcool, la cald. Se îndepărtează cea mai mare parte a alcoolului prin distilare şi se adaugă parafină topită. Prin răcire aceasta se prinde în masă înglobînd lipidele şi substanţele rezinoase. Lichidul apos se tratează cu carbonat de sodiu şi alcaloizii precipitaţi ca baze sînt extraşi cu cloroform.

Intrebuinţări.

Astăzi, produsul ca atare nu mai este folosit în farmacie, dar a fost larg utilizat în secolul trecut sub formă de pulbere, deoarece excită secreţiile unor glande, în special sudoripare (sudorific) şi salivare (sialagog). Datorită efectului sudorific se utiliza ca remediu împotriva retenţiei de apă în organism la insuficienţă renală, precum şi pentru îndepărtarea edemelor.

De asemeni, datorită acţiunii excitante pe care pilocarpina o are asupra terminaţiilor nervoase parasimpatice, este un parasimpaticomimetic, ca şi fizostigmina.

Astăzi se mai utilizează în oftalmologie ca miotic, iar în glaucom în scopul scăderii presiunii intraoculare, dar cea mai largă întrebuinţare şi-o găseşte în multiple şi diferite loţiuni pentru afecţiuni ale părului, utilizare explicată prin activarea circulaţiei sîngelui la nivelul capilarelor pielii capului.

Scanned with OKEN Scanner

Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu purinic

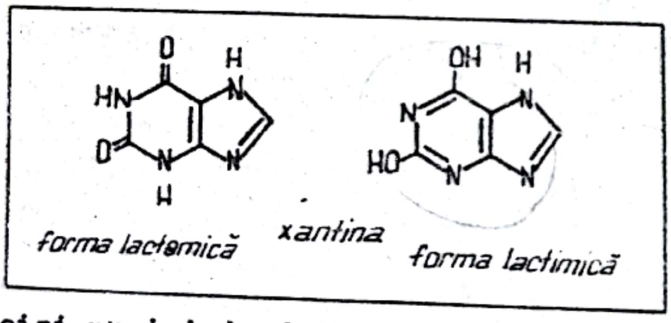
După cum arătam deja, derivaţii purinici care înainte vreme erau consideraţi ca alcaloizi cu nucleu purinic, astăzi nu mai sînt priviţi ca făcînd parte din categoria alcaloizilor.

Deoarece însă, în cursul metabolismului plantei, aceştia se formează pe linia metabolismului aminoacizilor, anume a glicocolului, îi vom studia la acest capitol.

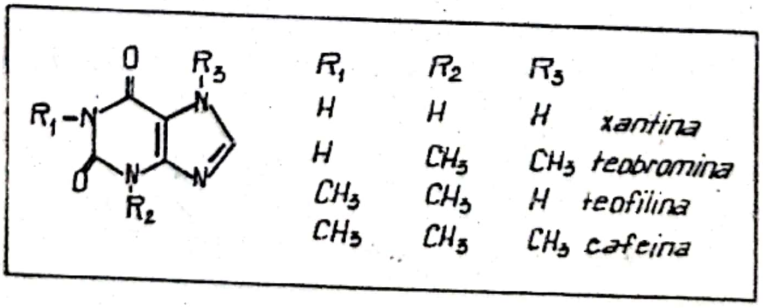
Numele de purină a fost dat de către E.Fischer grupei de compuşi ce conţinea scheletul acidului uric, primul compus cunoscut cu această structură şi care fusese descoperit încă în 1776 de către Scheele, în calculii vezicali.

Denumirea de purină provine prin contragerea a două cuvinte, anume "purum uricum".

Plecînd de la nucleul de bază, "alcaloizii purinici" sînt derivaţi de xantină.



Alcaloizi purinici, derivaţi de xantină, sînt:



Cu toate că în structura lor se poate constata prezenţa a patru atomi de azot, aceste substanţe nu prezintă caracter bazic, datorită faptului că H de la grupările NH conferă compuşilor, prin mobilitatea lor, o oarecare aciditate. Singură, cafeina posedă reacţie neutră datorită trimetilării.

Din punct de vedere al răspîndirii în regnul vegetal, aceşti compuşi apar în plante cu totul diferite şi fără vreo legătură taxonomică între ele. De altfel, aceste substanţe fac parte dintr-o clasă de compuşi extrem de răspîndiţiatît în regnul vegetal cît şi în cel animal, cum sînt adenina şi guanina din acizii nucleici.

In general, alcaloizii purinici nu se găsesc liberi în planta proaspătă, ci sub formă de complecşi. Un exemplu în acest sens îl constituie cafeina din Coffea arabica, care se află legată de clorogenatul de potasiu în timp ce în nucile de cola complexul care se formează este format din cafein-catehine.

Se pare, că în plante, cafeina apare de predilecţie sub forma unor complecşi cu substanţe ce aparţin clasei ozelor, polifenolilor sau taninurilor.

FOLIUM THEAE

Theae folium

Ceai negru, ceai chinezesc.

Deşi nu este un produs vegetal utilizat la ora actuală în farmacie, totuşi datorită calităţilor sale, prin conţinutul în alcaloizi purinici, este uneori prescris şi în scopuri medicinale.

Denumirea plantei, precum şi termenul "ceai" provin de la numele chinezesc de Tsa, respectiv Tsai dat ceaiului chinezesc. In China, consumarea ceaiului este foarte veche; se ştie, că încă înaintea erei noastre exista la chinezi obiceiul de a bea ceai. Deasemeni, se povesteşte, că în nopţile sale de veghe, însuşi Buddha consuma mari cantităţi de ceai.

In Europa, acest obicei a pătruns abia în cursul secolului XVII.

Cu toate că în structura lor se poate constata prezenţa a patru atomi de azot, aceste substanţe nu prezintă caracter bazic, datorită faptului că H de la grupările NH conferă compuşilor, prin mobilitatea lor, o oarecare aciditate. Singură, cafeina posedă reacţie neutră datorită trimetilării.

Din punct de vedere al răspîndirii în regnul vegetal, aceşti compuşi apar în plante cu totul diferite şi fără vreo legătură taxonomică între ele. De altfel, aceste substanţe fac parte dintr-o clasă de compuşi extrem de răspîndiţiatît în regnul vegetal cît şi în cel animal, cum sînt adenina şi guanina din acizii nucleici.

In general, alcaloizii purinici nu se găsesc liberi în planta proaspătă, ci sub formă de complecşi. Un exemplu în acest sens îl constituie cafeina din Coffea arabica, care se află legată de clorogenatul de potasiu în timp ce în nucile de cola complexul care se formează este format din cafein-catehine.

Se pare, că în plante, cafeina apare de predilecţie sub forma unor complecşi cu substanţe ce aparţin clasei ozelor, polifenolilor sau taninurilor.

FOLIUM THEAE

Theae folium

Ceai negru, ceai chinezesc.

Deşi nu este un produs vegetal utilizat la ora actuală în farmacie, totuşi datorită calităţilor sale, prin conţinutul în alcaloizi purinici, este uneori prescris şi în scopuri medicinale.

Denumirea plantei, precum şi termenul "ceai" provin de la numele chinezesc de Tsa, respectiv Tsai dat ceaiului chinezesc. In China, consumarea ceaiului este foarte veche; se ştie, că încă înaintea erei noastre exista la chinezi obiceiul de a bea ceai. Deasemeni, se povesteşte, că în nopţile sale de veghe, însuşi Buddha consuma mari cantităţi de ceai.

In Europa, acest obicei a pătruns abia în cursul secolului XVII.

Produsul ca atare este format din frunzele recoltate de la arbustul sau arborele Thea sinensis sinonim Camellia sinensis, din familia Theaceae şi originar de pe versanţii indieni şi chinezi ai Himalaiei.

Datorită importanţei sale alimentare este mult cultivat în China, Japonia, Insulele Indoneziei, Brazilia, Argentina, Republica Shri-Lanka, U.R.S.S.

După modul de prelucrare al frunzelor, în urma recoltării, se cunosc două sorturi principale: ceaiul negru şi ceaiul verde.

Ceaiul negru se caracterizează prin faptul că în urma unei fermentări naturale, în timpul prelucrării şi uscării, taninurile catehice sînt oxidate la flobafene care dau produsului o culoare închisă şi o aromă specifică, plăcută.

Ceaiul verde este supus unei stabilizări prin prăjire pe plăci metalice încălzite, cînd enzimele sînt distruse, coloraţia verde a frunzelor se păstrează, prin aceasta conţinînd o cantitate mare şi de vitamină C, alături de taninurile netransformate, legate de alcaloizii purinici.

Datorită conţinutului în alcaloizi purinici are proprietăţi stimulent cerebrale, diuretice, astringente. Se prescrie sub formă de infuzie.

SEMEN CACAO

Cacao semen

Seminţe de cacao.

Acest produs, care astăzi nu se mai întrebuinţează ca atare în farmacie, este format din seminţele plantei Theobroma cacao, din familia Sterculiaceae. Este un arbore originar din pădurile tropicale ale Americii de Sud cu două mari centre de comercializare a fructelor sale, Brazilia şi Indonezia, unde se cultivă pe scară foarte largă.

Istoric.

A fost cunoscut de foarte multă vreme şi în tradiţiile popoarelor amerindiene din Mexic, este considerat ca fiind de

origine divină. Se spune în vechile legende că semințele sale au fost aduse din paradis și cultivate de tolteci, strămoșii aztecilor. Erau folosite ca monedă de schimb și pentru plata tributului, iar drept considerare supremă a valorii lor, erau oferite ca ofrandă zeilor.

Cînd Fernando Cortez a pătruns în palatul lui Montezuma a găsit un tezaur denumit "casa de cacao" care cuprindea 40000 de încărcături a cîte 24000 de semințe de cacao fiecare.

Din semințele de cacao, în amestec cu mirodenii, porumb, lapte și suc de agave, se prepara "ciocolatl" pe care, parfumată cu vanilie, numai conducătorii supremi aveau dreptul să o consume.

De altfel, însăși denumirea de Theobroma, dată de către Linné speciei, reflectă venerația aztecilor pentru aceste semințe de cacao, deos însemnînd în greceşte zeu, în timp ce broma înseamnă hrană (deci: hrana zeilor).

Recoltarea.

Din fructele de mărimea unui pepene, sfărîmate, se îndepărtează cît mai complet pulpa de culoare roz în care sînt înglobate semințele. Acestea se supun unei fermentații în gropi săpate în pămînt sau în instalații speciale, la o temperatură de 35-50°C. In felul acesta se îndepărtează resturile de pulpă iar semințele devin brun-violacee și capătă un miros fin și un gust plăcut, dispărînd gustul amar al semințelor proaspete.

Caractere macroscopice.

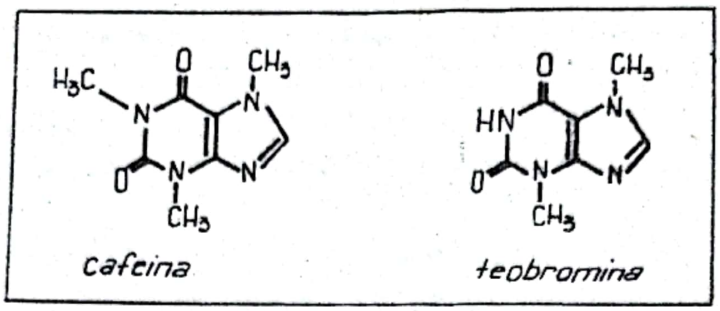
Se prezintă sub formă de semințe oval turtite, aspre la pipăit, acoperite cu un tegument subțire, dar dur. In interior conțin un endosperm subțire ca o foiță care pătrunde în cutele cotiledoanelor voluminoase, de culoare galben roșietică. Prin prăjire ele devin brun roșcate. La baza semințelor se observă o mică depresiune care este hilul.

Sînt late de 1-1,5 cm și lungi pînă la 2,5 cm.

Au gustul plăcut, uleios, dulceag, caracteristic iar mirosul este cel cunoscut, de ciocolată.

Compoziția chimică.

Cotiledoanele conțin 1-2% teobromină și 0,2-0,3% cafeină.



Conţin de asemenea 45-55% ulei gras, fitosteroli, taninuri catehice, leucoantociani şi antocianozide, glucide.

Intrebuinţări.

Din punct de vedere farmaceutic, într-o oarecare măsură, se folosesc pentru extragerea teobrominei, dar mai mult pentru obţinerea untului de cacao. Cea mai largă utilizare o găsesc însă pentru obţinerea pulberii de cacao şi a ciocolatei. Pulberea obţinută prin măcinarea seminţelor degresate constituie cacao, pe cînd ciocolata se prepară din seminţele nedegresate.

Pulberea de cacao se foloseşte în industria de medicamente, la condiţionarea unor specialităţi farmaceutice al căror gust trebuie mascat.

SEMEN COFFEAE

Coffeae semen

Cafeaua.

Sînt seminţele sau numai albumenul seminţelor recoltate de la diverse specii de Coffea, în special Coffea arabica din familia Rubiaceae.

Originar din Africa, arbustul este cultivat astăzi în multe regiuni ale globului.

Avînd aceleaşi proprietăţi farmacodinamice ca şi ceaiul, dar în mai mare măsură, în afară de utilizarea alimentară este folosită uneori ca şi ceaiul de altfel, pentru extragerea alcaloizilor purinici. Este stimulent, excitant, tonic cardiac, diuretic, antidiareeic.

SEMEN COLAE

Colae semen

Nux Colae

Nuci de cola.

Reprezintă cotiledoanele semințelor decorticate, recoltate de la două specii de Cola, din familia Sterculiaceae (Cola nitida sinonim Cola vera și Cola acuminata).

Ambele specii sînt arbori originari din Africa Centrală (Sierra Leone, Zair:) și răspîndiți în stare spontană în Africa Occidentală (Guineea, Ghana). Datorită importanței lor farmaceutice și pentru industria alimentară sînt cultivate în Ceylon, Indonezia, Peninsula Indochina, America de Sud și Centrală.

Produsul este cunoscut de multă vreme, datorită proprietăților sale stimulante. Indigenii le folosesc pentru masticație în timpul muncilor grele sau ale marșurilor lungi cînd reduc oboseala și stimulează efortul fizic.

Recoltarea.

Recoltarea fructelor de formă stelată se face mai înainte ca acestea să fi ajuns la completa lor maturitate. Se scot semințele, se țin cîteva zile în apă, și se decortică după care se usucă rapid la soare.

Pentru consum local, cînd se folosesc în stare proaspătă, se țin acoperite cu nisip umed iar pentru expediere se învelesc în cărbune de lemn sau în frunze de Sterculia cordifolia și în coșuri de nuiele. Astăzi se ambalează în saci de plastic în prezența varului,ca deshidratant.

Caractere macroscopice.

Cotiledoanele sînt de formă neregulată, de obicei aproximativ ovale, trapezoidale, sau triunghiulare. Aceste forme se datoresc deformării prin comprimare în interiorul seminței.

Au o față plată, ușor concavă, pe cînd cealaltă este bombată, aceasta din urmă fiind fața externă.

Sînt dure, compacte, grele, tegumentul fiind membranos,

iar fractura granulară.

Pot fi lungi de 2-4 cm, avînd o lăţime de circa 3 cm.

La exterior au o culoare brun-închis, atunci cînd sînt în stare uscată, iar la interior sînt mai deschise, de nuanţă brun-roz. In stare proaspătă sau cînd sînt stabilizate coloraţia este foarte slabă pînă la alb.

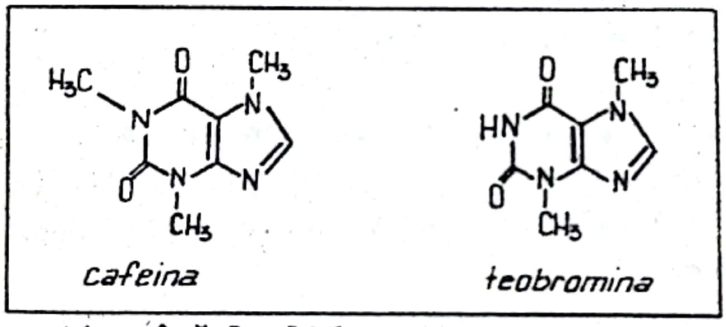
Gustul este amărui, astringent, iar mirosul lipseşte.

Caractere microscopice.

Pulberea de cola este de culoare brun-roşietică-roz, aspră la pipăit, cu gustul şi mirosul produsului întreg. La microscop, preparatul în cloralhidrat lasă să se vadă celule mari de parenchim, unele pline cu granule de amidon, care devin foarte evidente, cu toate elementele lor, în reactivul Steinmetz. Cu acest reactiv se colorează totodată în violet din cauza taninului.

Compoziţia chimică.

Principiile active sînt constituite din alcaloizi purinici: cafeină 0,6-3% şi cantităţi mai mici de teobromină, 0,02-0,08%.



cafeina *teobromina*

Mai conţin pînă la 10% tanin format din două catehine denumite colatina şi colateina şi identificate în cele din urmă a fi D-cateholul şi L-epicateholul.

In cotiledoanele proaspete cele două catehine sînt legate de alcaloizi sub forma a două combinaţii tanoidice denumite colatincafeina şi colateincafeina.

In timpul uscării combinaţiile amintite se desfac iar apoi, datorită polifenoloxidazelor, catehinele sînt oxidate la flobafen, denumit roşu de cola.

Teobromina şi cafeina astfel eliberate din complexul tanoidic provoacă, la masticarea acestor cotiledoane, o uşoară acţiune euforică cu înlăturarea oboselii, proprietate exploatată de

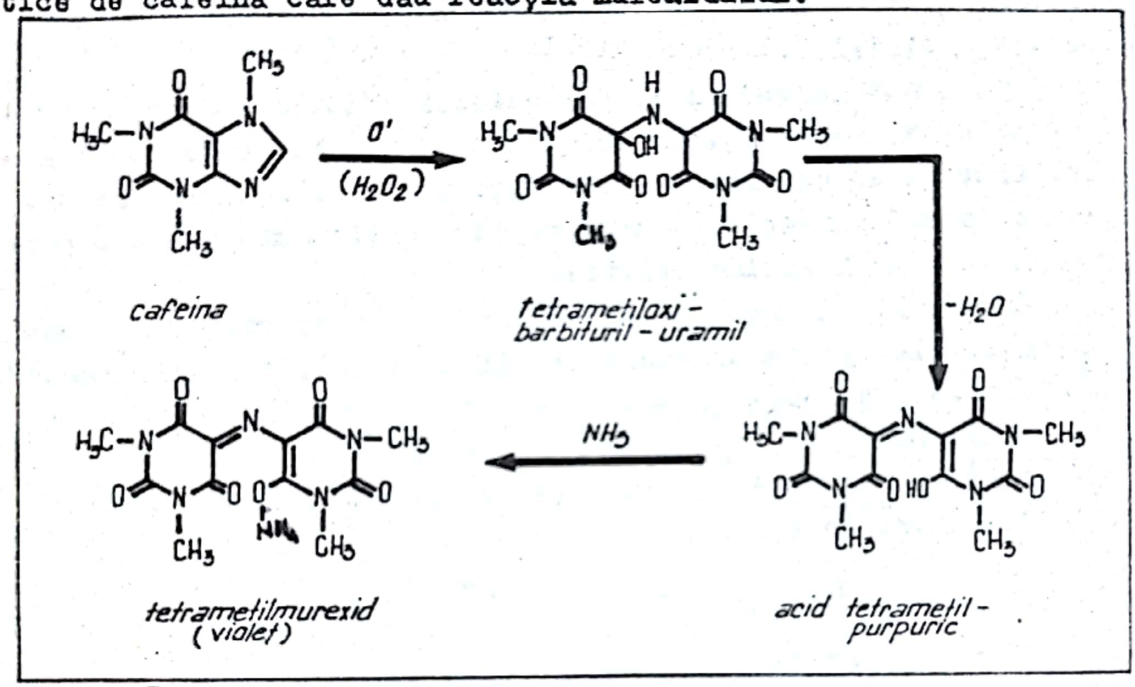
indigenii din Africa Centrală.

Prin stabilizare cu alcool se împiedică atît desfacerea combinaţiei tanoidice cît şi oxidarea cateholilor.

Nucile de cola mai au în compoziţia lor amidon, enzime, saponină, ulei volatil, proteine, pigmenţi, grăsimi, antociani, betaină.

Reacţii de identificare.

Prin microsublimarea pulberii se obţin cristale prismatice de cafeină care dau reacţia murexidului.



Dozarea.

Produsul fiind oficializat în F.R.VIII, se prevede determinarea gravimetrică a alcaloizilor totali din produsul vegetal, prin extragere cu cloroform în prezenţa amoniacului. Trebuie să conţină cel puţin 1,5% alcaloizi.

Acţiune şi întrebuinţări.

Datorită cafeinei, nucile de cola sînt excitante ale sistemului nervos central şi diuretice, iar datorită taninului un tonic stomahic. Fiind un stimulent cerebral împiedică somnul şi reconfortează, fapt pentru care şi-a găsit unele aplicaţii şi în industria alimentară.

Se foloseşte în farmacie sub formă de extract fluid sau uscat, tinctură, vin tonic.

x

x x

Tot pentru conţinutul în alcaloizi purinici se mai foloseşte (din ce în ce mai rar), produsul denumit Guarana sau "pasta de Guarana" care reprezintă extractul uscat obţinut din seminţele plantei Paullinia cupana (Sapindaceae), originară din Venezuela şi Brazilia.

Din punct de vedere al compoziţiei chimice, Guarana conţine 4-8% cafeină, reprezentînd produsul cel mai bogat în acest alcaloid. Alături de cafeină se află taninuri catehice pînă la 8%. Industria de medicamente din diverse ţări utilizează Guarana pentru prepararea unor antinevralgice.

In America de Sud se consumă infuzia preparată din frunzele plantei Ilex paraguariensis (Aquifoliaceae), denumită "maté" şi care altădată a constituit un drog utilizat în farmacie ca şi ceaiul chinezesc.

Frunzele de maté conţin aproximativ 1% cafeină alături de mici cantităţi de teobromină.

Produse ce conţin alantoină.

Astăzi se cunosc foarte multe plante în a căror compoziţie chimică se găseşte alantoina, însă nu din acest motiv sînt utilizate. Pentru conţinutul în alantoină are întrebuinţare numai produsul:

FOLIUM ET RADIX SYMPHYTI
Radix Consolidae majoris

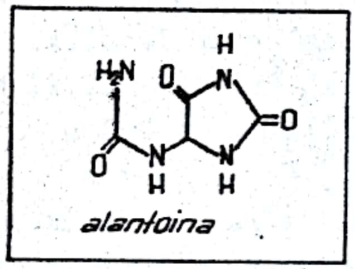
Mai frecvent se folosesc rădăcinile şi mai puţin frunzele ce se recoltează de la specia Symphytum officinale, din familia Boraginaceae, popular denumită tătăneasă.

Mult folosită în medicina populară, planta nu şi-a găsit aplicaţie în medicina cultă din ţara noastră. Rădăcinile constituie însă, în cantităţi apreciabile, material de export.

Poporul foloseşte rădăcinile de tătăneasă în deosebi ca vulnerar, pentru tratamentul rănilor ce se vindecă greu, al inflamaţiilor şi al fracturilor (Coiciu-Racz - 1962).

Datorită mucilagului şi alantoinei se utilizează în tratamentul ulcerului gastric şi duodenal.

Deşi conţine alcaloizi ca simfitocinoglosina şi glicoalcaloizi ca consolidina şi consolicina totuşi, pînă în prezent, principiul activ poate fi socotit a fi alantoina.



alantoina

Produsul vegetal sub diverse forme galenice ca şi alantoina în stare pură sînt folosite în străinătate în diverse preparate cosmetice, în care alantoina acţionează ca regenerator al ţesuturilor.

Constantinescu şi colaboratorii (1960) au demonstrat experimental acţiunea antitumorală a alantoinei.

ALCALOIZI CU STRUCTURA INDOLICA DERIVATI DE LA TRIPTOFAN

In capitolul de generalităţi în legătură cu alcaloizii am avut ocazia să vedem cum amprenta triptofanului poate fi recunoscută în structura unui mare număr de alcaloizi, clasificaţi din aceste motive, în familia triptofanului.

De fapt, din molecula triptofanului, nucleul indolic este cel ce dă specificitatea de structură a alcaloizilor despre care vorbim.

Alcaloizii derivaţi de la triptofan reprezintă cea mai mare grupă de alcaloizi cunoscută pînă în prezent, existînd la ora actuală peste 700 de compuşi izolaţi, număr care creşte însă necontenit.

După Hesse, lunar se raportează (în medie), despre descoperirea a 8 alcaloizi indolici noi.

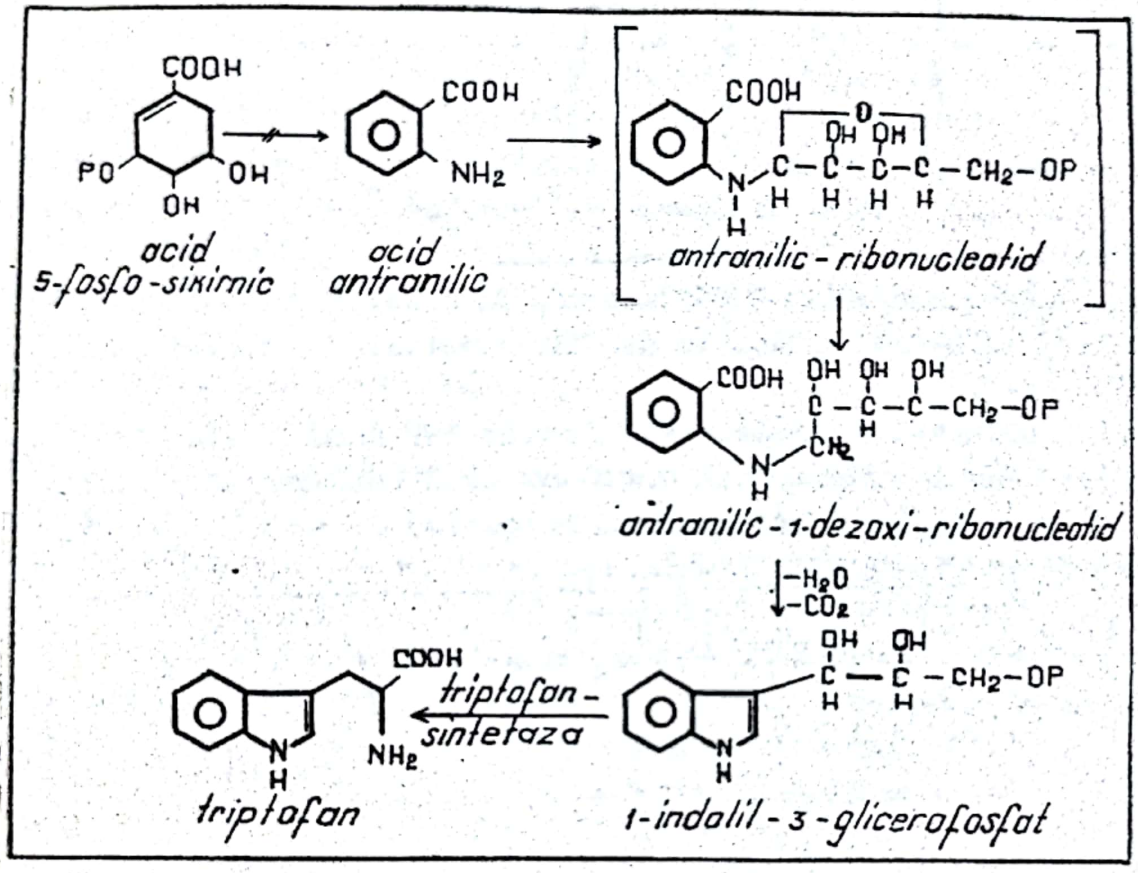
Familiile cele mai bogate în astfel de alcaloizi ar fi: Apocynaceae, Loganiaceae şi Rubiaceae, în timp ce alcaloizii izolaţi şi care se bucură de cea mai largă utilizare terapeutică sînt: stricnina, alcaloizii din ergot, fizostigmina, curara, alcaloizii din Rauwolfia, Vinca şi Catharanthus.

Alcaloizii cu nucleu indolic sînt în special alcaloizi monomeri, dar se cunoaşte şi o mică grupă de alcaloizi dimeri derivaţi de la triptofan, care pot fi simetrici sau asimetrici.

Primul autor care a sugerat originea biogenetică a acestor alcaloizi, ca provenind de la triptofan prin decarboxilare, a fost Robinson.

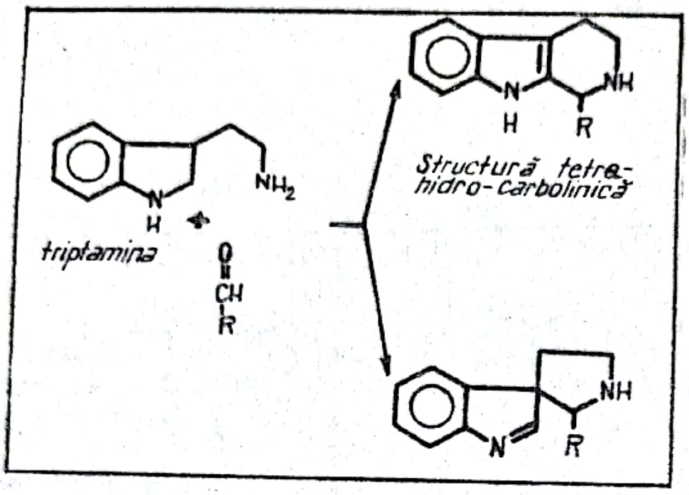
Triptofanul, aminoacid esenţial, este din punct de vedere biogenetic, un derivat al acidului şikimic. Acesta, printr-o serie de transformări, conduce la formarea acidului antranilic, care

după alţi autori ar fi adevăratul precursor al alcaloizilor indolici.



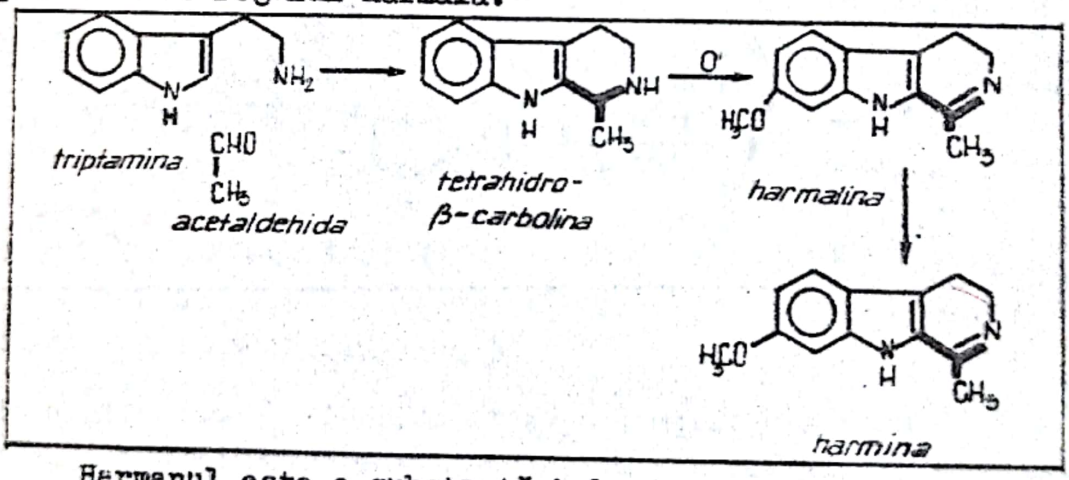
Robinson a presupus, că atît nucleul β-carbolinic cît şi cel al alcaloizilor din Strychnos, s-ar forma printr-o reacţie de tip Mannich, în care triptofanul, respectiv triptamina, furnizează o grupare NH_2, dar şi un centru nucleofil fie la [C 2], cu posibilitatea formării structurii β-carbolinice, fie la [C 3] (= C 7 în viitoarea structură), cu formarea unui schelet conform schemei de pe pagina 80.

Funcţia carbonil, necesară reacţiei, este furnizată de un alt component.



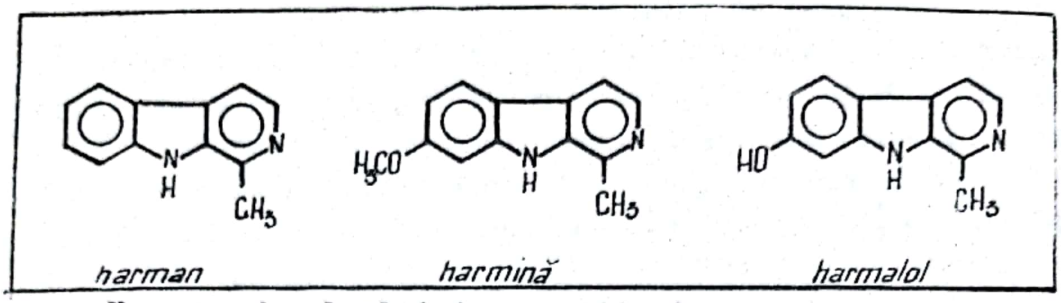
Hahn a reuşit să condenseze, în condiţii fiziologice, in vitro, triptamina cu diverse aldehide, obţinînd tetra-hidro- β-carbolina.

Coroborînd aceste rezultate ale lui Hahn cu studiile biogenetice ale lui Robinson, acesta din urmă reuşeşte să pună în evidenţă calea de biosinteză a alcaloizilor cu nucleu harmanic pe plantule de Peganum harmala.



Harmanul este o substanţă halucinogenă, alcaloid existent în partea aeriană a plantei Peganum harmala, folosită ca drog psihotrop de popoarele asiatice.

Nucleul de bază al harmanului se numeşte carbolină iar aceasta o întîlnim în formula de constituţie a numeroşi alcaloizi, deosebit de importanţi din punct de vedere terapeutic.

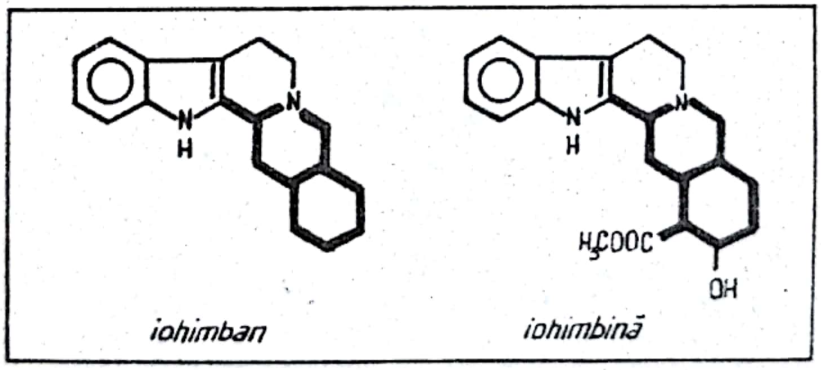


Un grup de alcaloizi ce conţin în structura lor nucleul carbolinic sînt derivaţii iohimbanului, al cărui derivat mai important este iohimbina, alcaloid existent în scoarţa arborelui Corynanthe yohimbe, originar din Camerun şi Zair.

In jurul anului 1890, un comerciant de origine germană, din Camerun, a constatat utilizarea de către băştinaşi a unui decoct preparat din scoarţa unui arbore, ca afrodisiac, prin exaltarea funcţiilor sexuale.

Părîndu-i-se interesantă problema, trimite la Berlin o cantitate de scoarţă pentru analiză, cînd i se stabileşte proveniența botanică, iar în 1896 se izolează din scoarţa primită spre analizare un alcaloid căruia i se dă denumirea de iohimbină.

Mai tîrziu, s-a constatat identitatea structurală cu chebrahina, un alcaloid deja izolat din Cortex Quebracho. Substanţa a rămas însă în chimie sub denumirea de iohimbină.



In acest caz, după cum se poate observa, triptamina se condenseazã fie cu o unitate [C 9] (iohimban) fie cu o unitate [C 10] (iohimbina).

Iohimbina este un vasodilatator periferic şi totodată hi-

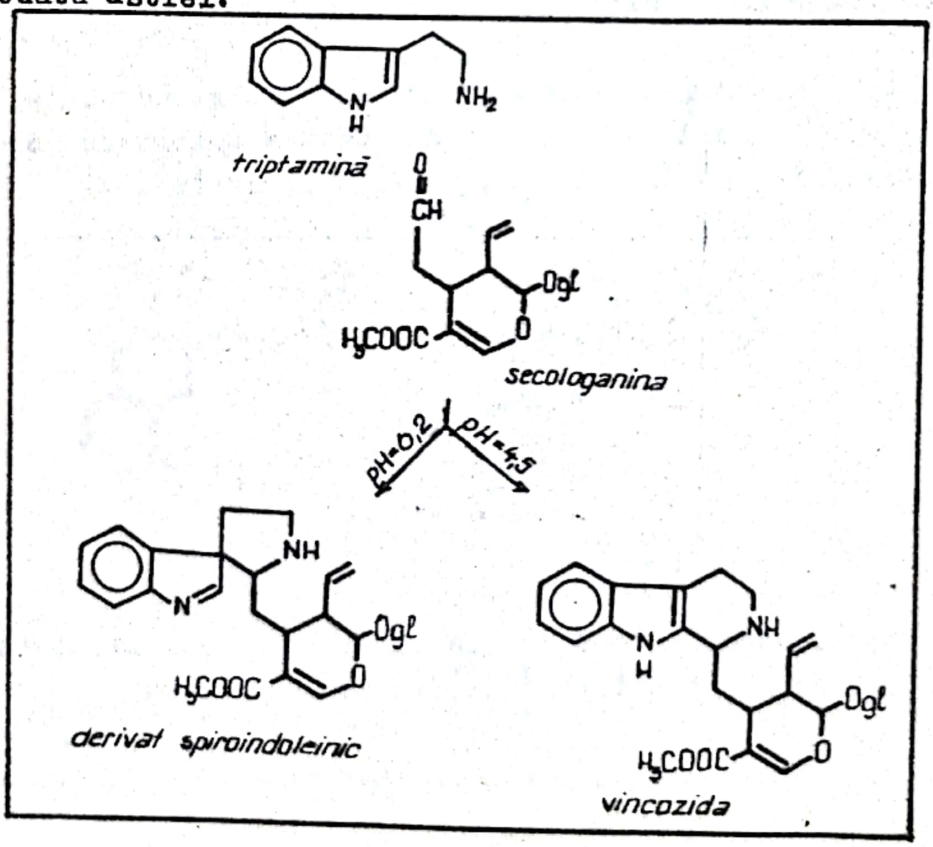
potensiv. Acţiunea afrodisiacă înregistrată la preparatele cu iohimbină se datoreşte dilataţiei capilarelor şi a vaselor la nivelul bazinului şi organelor genitale, dublată de o excitabilitate reflexă mărită a măduvei din regiunea sacrală.

Utilizarea iraţională a iohimbinei, nu este admisă în ţara noastră, dar preparate cu iohimbină se administrează totuşi, sub control medical strict, în cazul unor boli psihice datorate fie impotenţei la bărbaţi (ameliorează stările depresive prin impresia creşterii potenţei) fie tulburărilor menstruale la femei (cînd poate avea efecte salutare, datorită unui aport mai mare de sînge la nivelul bazinului).

Datorită acţiunii anestezic locale, iohimbina este uneori utilizată în oftalmologie.

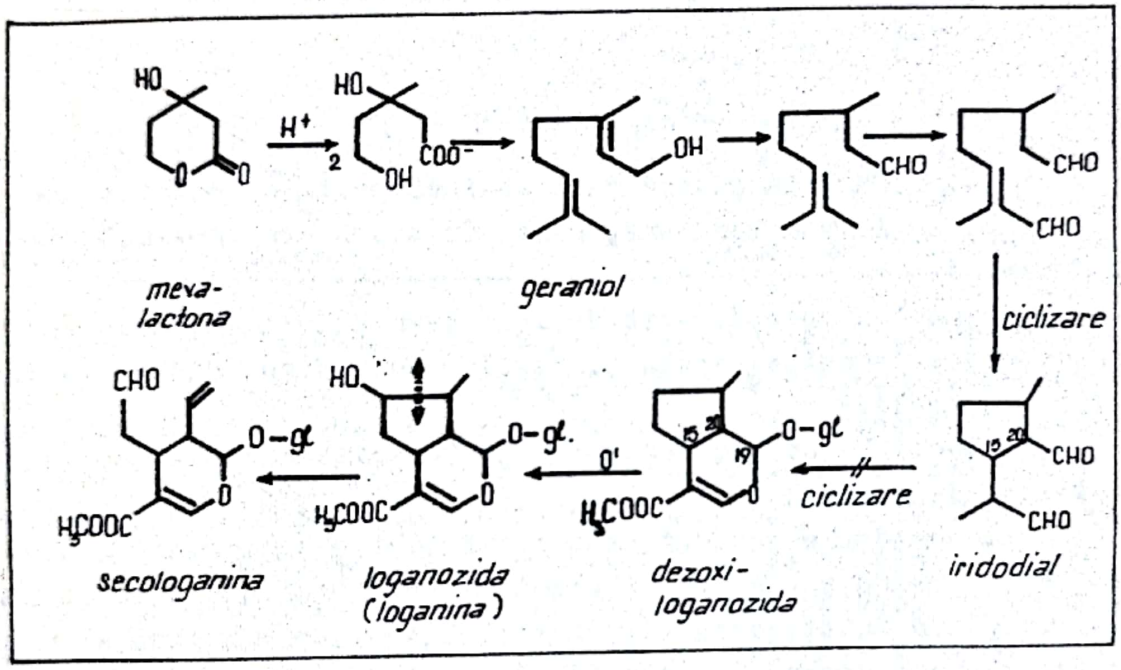
Nucleul iohimbanului se întîlneşte însă şi în structura unui mare număr de alcaloizi descoperiţi după cel de al doilea război mondial şi care sînt de cea mai mare importanţă terapeutică.

Schematic biosinteza alcaloizilor cu nucleu indolic poate fi redată astfel:



De altfel, această schemă biogenetică a fost imaginată şi dovedită de către Battersby prin condensarea in vitro, în condiţii pseudofiziologice, la pH = 6,2 respectiv pH = 4,5, a secologaninei cu triptamină.

In ceea ce priveşte unitatea [C 9] respectiv [C 10], cu care se face condensarea triptaminei în plantă, Thomas şi separat Wenkert, au presupus că acestea iau naştere din două molecule de mevalonat.



Aceasta este astăzi teoria cu cea mai largă accepţie cunoscută, pentru biogeneza unităţii [C 9], [C 10], dar mai există şi alte teorii asupra formării scheletului [C 9], [C 10] în care, precursorii biogenetici sînt consideraţi a fi acidul şikimic şi acidul piruvic, respectiv acidul prefenic.

Deoarece însă, pînă în prezent nu au fost clarificate încă toate etapele intermediare în procesul biosintetic al acestor alcaloizi nu poate fi indicată o schemă certă de biogeneză pentru unitatea [C 9], [C 10] din constituţia lor.

Trebuie amintit însă faptul, că în afara alcaloizilor cu structuri complicate, derivaţi de la triptofan, mai sînt cunoscute substanţe, care se formează de la triptamină prin modificări

extrem de reduse şi care reprezintă alcaloizi dotaţi cu înalte proprietăţi farmacodinamice.

Un astfel de alcaloid îl reprezintă psilocibina, din drogul mexican Teonanacatl.

Asupra biosintezei diverselor tipuri de alcaloizi cu nucleu indolic se va discuta la monografiile respective.

Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu indolic

TEONANACATL

Este denumirea aztecă dată unei ciuperci cu acţiune halucinogenă, Psilocybe mexicana, care, în traducere înseamnă ciupercă divină.

Această ciupercă, atît de interesantă prin acţiunea sa era cunoscută de multe secole triburilor de indieni din Mexic şi America Centrală.

Aztecii le considerau sacre şi le utilizau în timpul unor procesiuni religioase.

In Guatemala au fost descoperite chiar sculpturi în piatră, reprezentînd astfel de ciuperci, în piciorul acestora găsindu-se cioplită întotdeauna figura sau chiar întregul trup al unui zeu sau al unui demon. Sculpturile datează de mai mult de 3000 de ani şi erau adorate de băştinaşi ca idoli.

In ceea ce priveşte apartenenţa botanică a acestor ciuperci, ea a putut fi stabilită abia în ultimii ani, datorită faptului că acestea ajungeau sub forma produsului uscat pe masa de lucru a diverşilor cercetători.

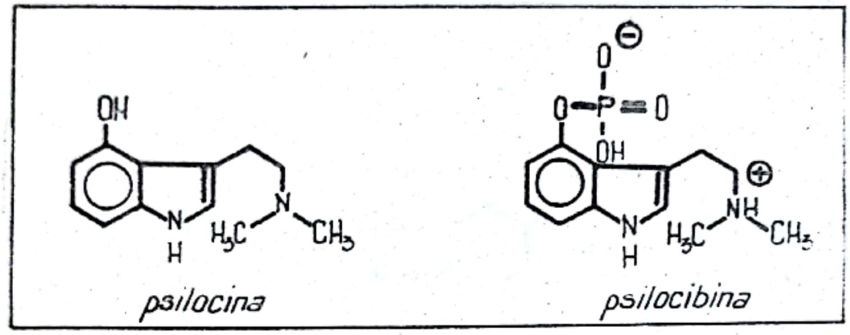
In 1953, soţii Wasson au plecat pe urmele cultului acestor ciuperci, reuşind ca, în 1955 să cucerească în aşa măsură încrederea unui trib de indieni din regiunea Oaxaca, încît i s-a permis lui Wasson să ia parte activ la o astfel de ceremonie.

Impresionat profund de acţiunea halucinogenă declanşată de ingerarea unor astfel de ciuperci, Wasson reuşeşte să-l con-

Scanned with OKEN Scanner

vingă pe micologul R.Heim să ia parte la expediţiile sale în ţara mazatecilor, unde acesta determină că este vorba de o serie de ciuperci de frunză, cea mai importantă fiind Psilocybe mexicana.

Principiul activ al acestei ciuperci este psilocibina, alcaloid indolic care conţine un rest fosforic. Primul care a izolat, caracterizat şi sintetizat acest alcaloid a fost Hofmann.



Acţiunea farmacologică a psilocibinei este analogă cu cea a LSD 25 şi a mescalinei, efectul halucinogen este însă mai redus. Datorită acţiunii halucinogene mai blînde precum şi datorită faptului că psilocibina produce dedublarea personalităţii, substanţa pură a fost folosită în cercetări de psihiatrie.

In urma confruntării structurii chimice a unor halucinogene şi a aminelor biogene s-a emis ipoteza că psihopatia trebuie interpretată pe baza formării unor produşi anormali ai metabolismului cerebral.

După Wolley şi colaboratori schizofrenia este starea depresivă catatonică ce ar fi produsă de un deficit cerebral de serotonină. In sprijinul acestei teorii vine observaţia că unele medicamente antidepresive cresc nivelul serotoninei cerebrale, pe cînd altele, neuroplegice, îl scad.

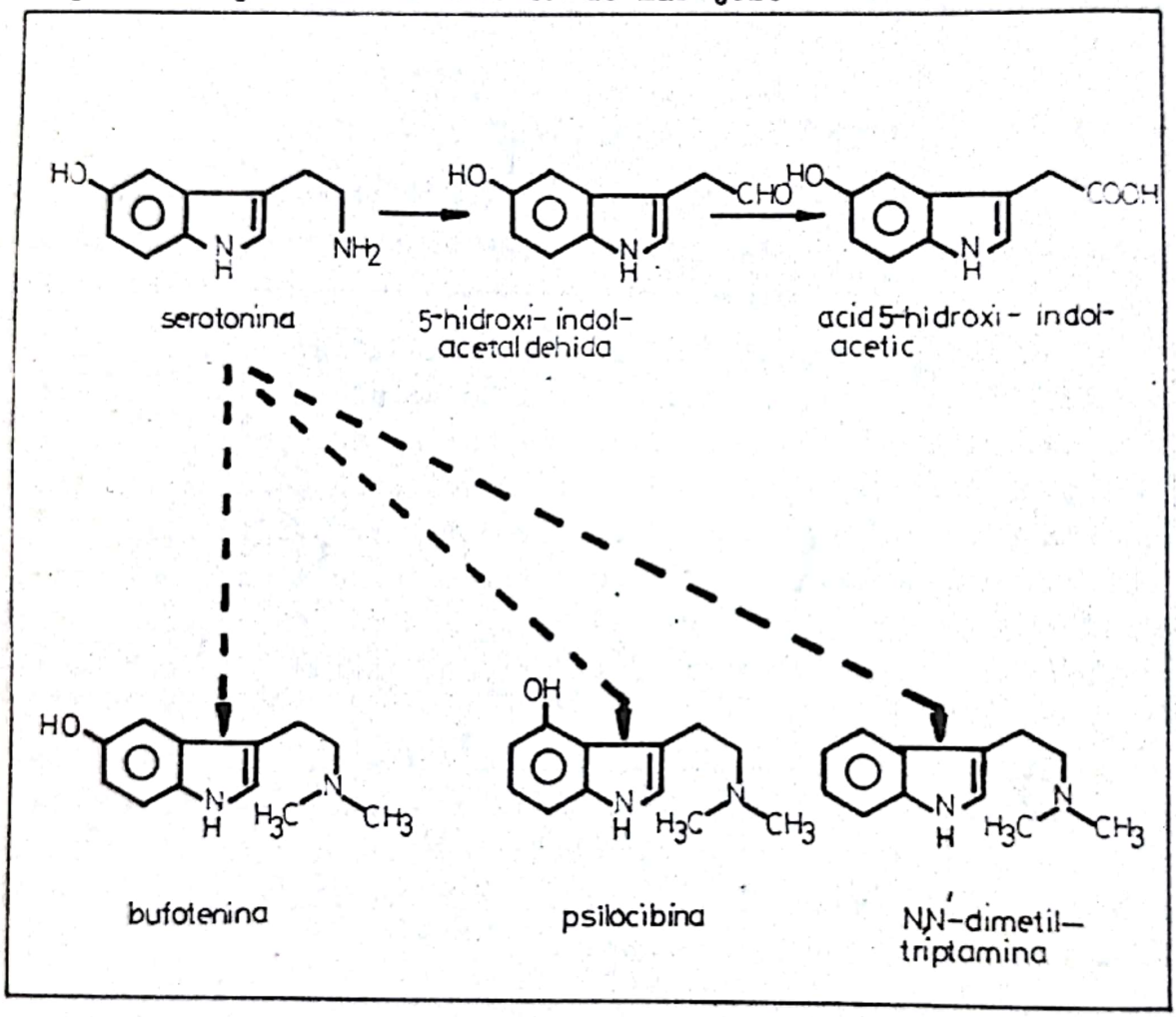
Alte teorii însă sugerează că la baza manifestărilor schizofrenice s-ar afla formarea unor metaboliţi anormali ai serotoninei, care posedă activitate halucinogenă. Această ipoteză este susţinută de lucrările unor cercetători care au reuşit să izoleze din plămînul de iepure o enzimă care transformă serotonina

în bufotenină, iar triptamina în N,N-dimetiltriptamină, ambele substanţe cu acţiune halucinogenă.

De asemeni, interesant este faptul că din urina schizofrenicilor a putut fi izolată bufotenina.

In mod normal, serotonina este metabolizată în organism la acid 5-hidroxi-indol-acetic, care se elimină prin urină.

Această cale de metabolizare a serotoninei este redată în partea superioară a schemei de mai jos.



In partea inferioară a schemei sînt redate structurile unor substanţe cu acţiune halucinogenă, care conform teoriilor expuse mai sus, ar putea lua naştere în cazul unui metabolizări anormale a serotoninei.

SEMEN STRYCHNI
Strychni semen

Prin această denumire se înţeleg seminţele speciei Strychnos nux vomica din familia Loganiaceae, plantă originară din Asia tropicală, India şi Australia.

Frunzele, scoarţele şi seminţele diverselor specii de Strychnos sînt cunoscute din vremuri imemoriale de indigenii locurilor de origine ale acestor plante, deoarece din ele şi-au preparat otravă pentru săgeţi şi le-au folosit pentru proprietăţile lor tonice şi stimulente.

In Europa au fost introduse abia în secolul XV prin comerţul arab.

Astăzi se utilizează în scopul extracţiei stricninei sau obţinerii preparatelor oficinale seminţele speciei Strychnos nux vomica, în timp ce preparatele homeopatice utilizează seminţele speciei Strychnos ignatii, originară din Filipine.

Denumirea speciei "nux vomica" nu descrie o proprietate a acestor seminţe, ele nefiind vomitive. Tschirch presupune, că această denumire ar fi trecut în mod eronat asupra speciei descrise, datorită faptului că în secolul XV şi la începutul secolului XVI, în farmacii s-au utilizat pentru scurt timp, în scopuri vomitive seminţele speciei Strychnos potatorum.

Caractere macroscopice.

Se prezintă sub forma unor discuri turtite cu marginile puţin mai îngroşate avînd faţa dorsală uşor concavă iar cea ventrală în mod corespunzător convexă.

In centrul feţei ventrale posedă o mică ridicătură ce constituie de fapt hilul. De la aceasta porneşte către margine o linie, uneori greu vizibilă - rafea - şi care se termină pe marginea seminţei printr-o protuberanţă mică şi ascuţită, micropilul.

Produsul întreg are un aspect lucios, catifelat, datorită perilor cu care este acoperită în întregime sămînţa, care sînt

culcaţi pe suprafaţa acesteia, radiar, de la centru spre periferie şi care imprimă aspectul mătăsos.

Au o consistenţă dură, cornoasă şi sînt mari de aproximativ 2-2,5 cm diametru, grosimea atingînd circa 5 mm.

Culoarea este cenuşiu deschisă, mai verzuie atunci cînd seminţele sînt proaspete.

Gustul este foarte amar, iar mirosul lipseşte.

Caractere microscopice.

Intr-o secţiune transversală prin sămînţă se poate observa cum toate celulele epidermice ale tegumentului seminal s-au transformat în peri tectori, puternic îngroşaţi cu benzi longitudinale de lignină. Ei sînt recurbaţi imediat deasupra bazei, foarte îngroşaţi, fiind dispuşi culcat pe suprafaţa sămînţei.

In pulbere, aceşti peri dau aspectul caracteristic prin bazele neregulate şi puternic îngroşate, din care ies resturi din benzile de lignină ale perilor rupţi, în tot cîmpul microscopic fiind împrăştiate fragmente din aceleaşi benzi de lignină în număr foarte mare.

Urmează un al doilea tegument format dintr-o zonă brună fără structură, iar lipit de aceasta endospermul alcătuit din celule cu pereţi foarte îngroşaţi, cu lumen mic, cu aspect cornos. Acest aspect este dat din cauza depunerii unei mari cantităţi de manane şi galactane.

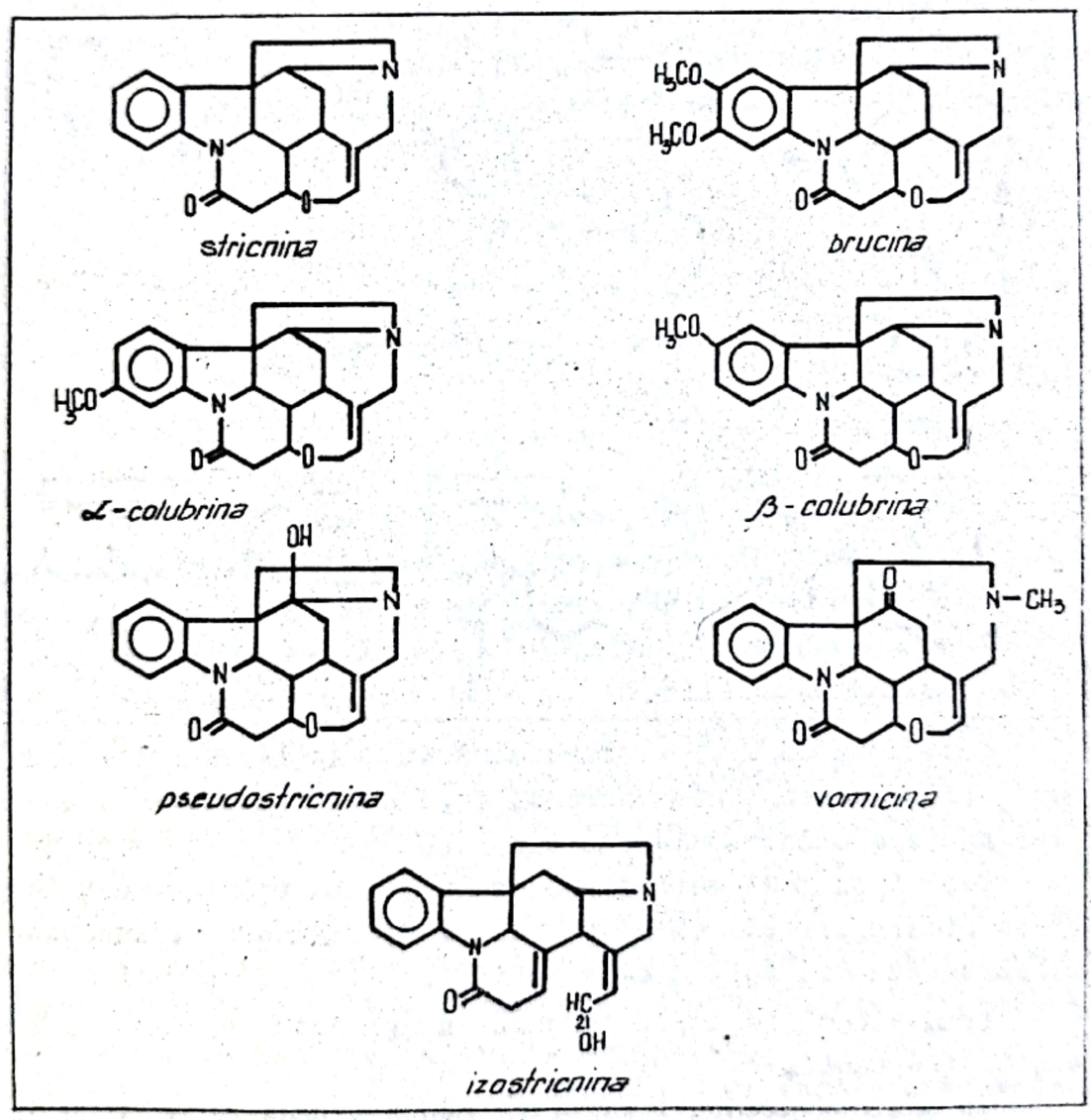
Compoziţia chimică.

Principiile active sînt constituite din alcaloizi cu nucleu indolic în proporţie de 1,5-5%. Conform farmacopeei în vigoare, produsul utilizat la noi trebuie să conţină cel puţin 2,3% alcaloizi totali, exprimaţi prin greutatea moleculară a unui amestec în părţi egale de stricnină şi brucină.

Alcaloidul cel mai important, terapeutic şi cantitativ, este stricnina, izolată în 1818 de Pelletier. Aceasta se găseşte în proporţie de circa 53% din totalul alcaloizilor. In cantitate aproape tot atît de mare se află brucina (dimetoxi-stricnină) dar care nu este utilizată terapeutic. Brucina trece în schimb drept alcaloidul cu gustul cel mai amar, fiind luată chiar drept etalon

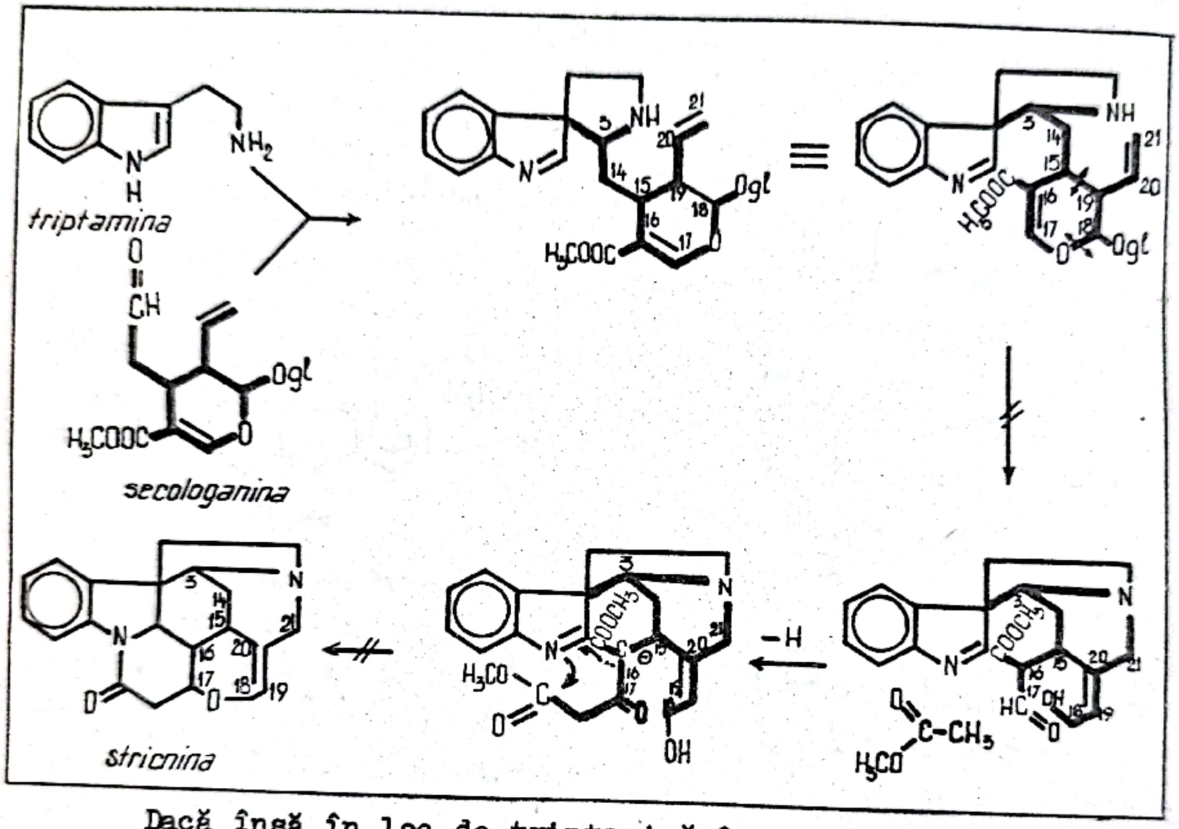
de amăreală.

Alături de acești doi alcaloizi principali, semințele de Strychnos mai conțin și o cantitate redusă (2-3% din totalul alcaloidic) de alcaloizi secundari: α- și β-colubrinele, pseudostricnina - care sînt derivați oxidrilați și metoxilați ai stricninei - precum și derivați de degradare ai acesteia ca vomicina, izostricnina. De asemeni, mai conțin novacină și stricnicină.



Toţi aceşti alcaloizi se găsesc în produsul vegetal ca săruri ale acidului igazuric care este identic cu acidul clorogenic.

Biosinteza stricninei şi a derivaţilor săi are la bază un mecanism asemănător cu cel descris la alcaloizii cu nucleu carbolinic deoarece porneşte de la aceiaşi precursori, închiderile ulterioare de ciclu avînd loc, însă, de o altă manieră.

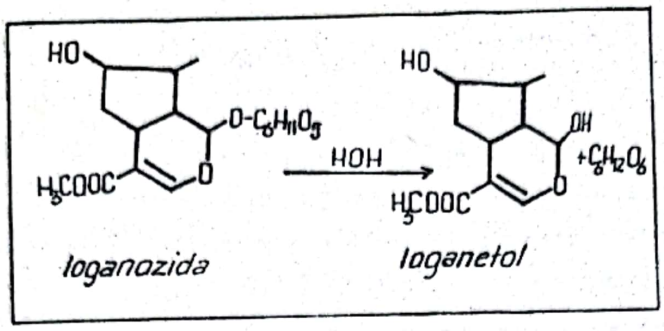


Dacă însă în loc de triptamină în reacţie va intra hidroxi sau dihidroxi-triptamina atunci, după o ulterioară metoxilare vor lua naştere colubrinele sau brucina.

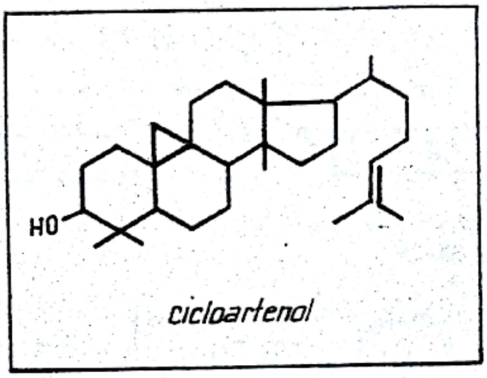
Gustul amar al seminţelor de Strychnos mai este dat, în afară de alcaloizii săi şi de o glicozidă, loganozida, identică cu meliantozida din Folium Menyanthidis.

Prin hidroliză acidă conduce la agliconul respectiv, loganetolul (loganetina).

In sămînţa uscată loganozida poate ajunge pînă la 2% din conţinut.



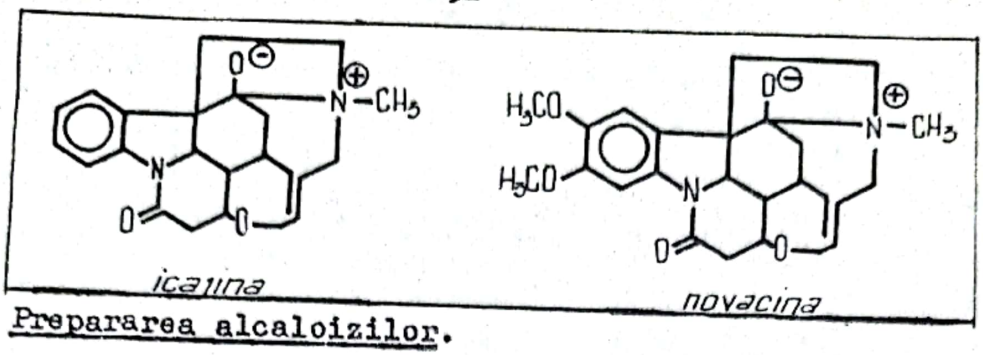
Alţi componenţi chimici mai sînt uleiul gras 2-5%, acidul clorogenic, poliholozide formate din galactane, manane, xilane, arabane în raport cantitativ 5:2:1:1, stigmasterol şi un foarte interesant alcool triterpenic, cicloartenolul.



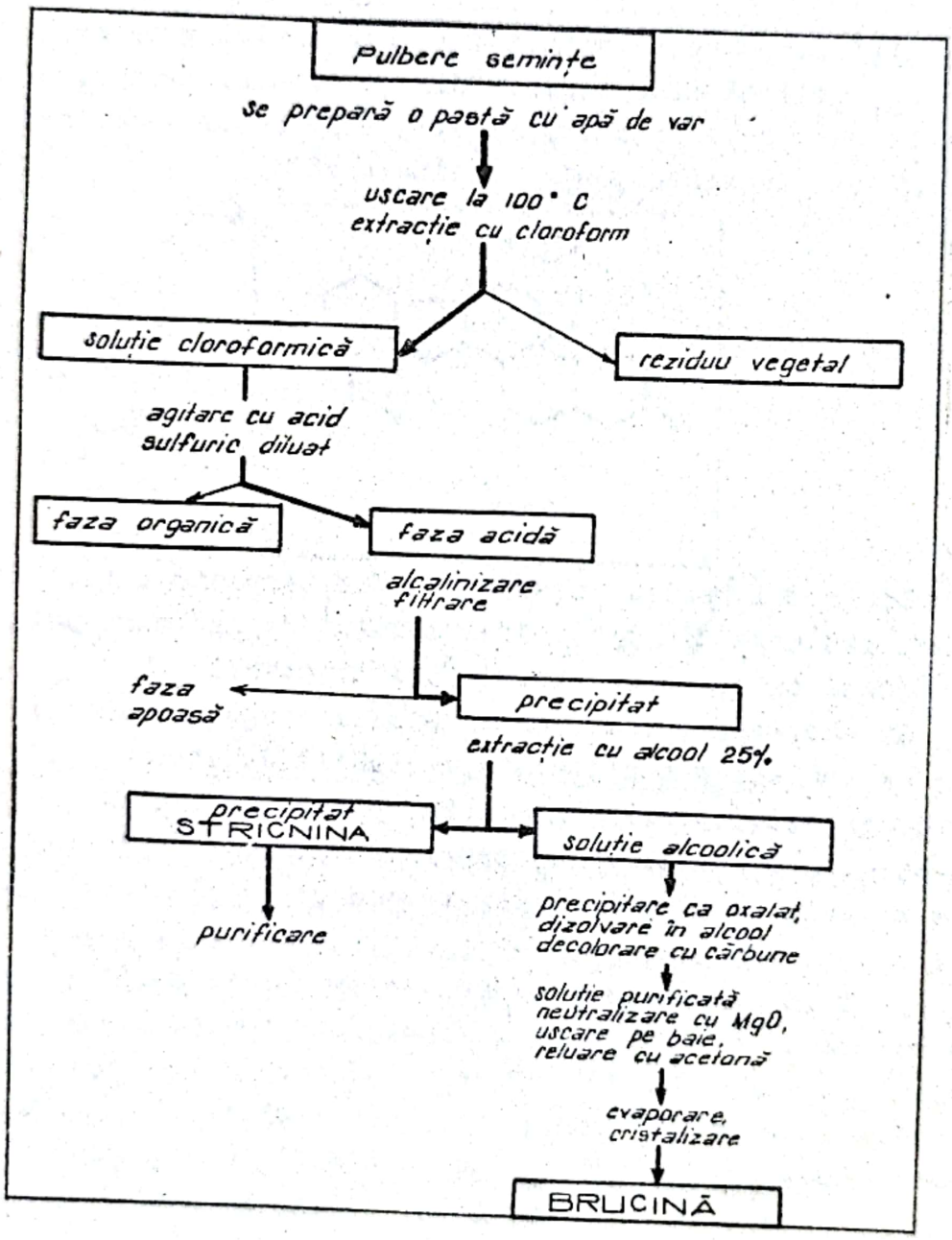
Interesul pentru acest alcool triterpenic a fost trezit, odată cu izolarea din orez a ferulatului de cicloartenol, substanţă dotată cu evidente proprietăţi hipotensive.

In căutarea găsirii unui material vegetal care să poată furniza de asemeni o cantitate apreciabilă de stricnină, în 1968 Sefčovič şi colaboratorii au studiat posibilitatea extracţiei alcaloidului din frunzele unor exemplare mature sau tinere (lăstari pînă la 6 luni) de Strychnos nux vomica de pe plantaţii din Africa.

In timp ce frunzele exemplarelor mature de Strychnos nux vomica nu conţin o cantitate de alcaloizi care să treacă de 2,3% frunzele tinere ale lăstarilor ce se găsesc în mari cantităţi pe plantaţiile respective, ajung la un conţinut în alcaloizi totali de 7,6-8%, care la analiză s-a dovedit a fi format din stricnină şi brucină alături de mici cantităţi a trei alcaloizi secundari: vomicina, icajina şi novacina.



Prepararea alcaloizilor.



Metode de identificare.

O secţiune transversală în sămînţă, degresată cu eter de petrol şi tratată cu 1-2 picături de acid azotic fumans, se colorează în galben portocaliu în dreptul celulelor ce conţin brucină. Cu reactiv Mandelin celulele ce conţin stricnină se colorează în violet. Cu acidul picric, stricnina formează cristale subţiri, aciculare, pe cînd brucina dă naştere la cristale groase, prismatice.

Dozarea.

Farmacopeea prevede o metodă de dozare acidimetrică indirectă. Pulberea degresată cu eter de petrol se extrage cu un amestec eter-cloroform în prezenţă de amoniac. Se separă, se evaporă solventul, se dizolvă reziduul în alcool neutralizat, se adaugă un volum exact măsurat de acid clorhidric 0,1 N şi se titrează excesul de acid cu hidroxid de sodiu 0,1 N în prezenţa roşului de metil ca indicator.

Rezultatul se exprimă în amestec de părţi egale de stricnină şi brucină.

Pentru dozarea selectivă a stricninei se trece brucina în dinitrobrucină, prin tratare cu acid azotic la rece, se alcalinizează cu carbonat de sodiu şi se extrage cu cloroform care dizolvă numai stricnina.

O metodă colorimetrică propusă de Karamazin şi Böswart utilizează aceeaşi extracţie etero-cloroformică, ca în procedeul oficializat în farmacopee, după care soluţia de alcaloizi în acid sulfuric 1% se tratează cu reineckat de amoniu, se solvă precipitatul în acetonă şi se fotometrează la 325 nm.

Allen şi Allport folosesc pentru extracţia alcaloizilor din drog, percolarea cu tetracloretilen, după ce pulberea a fost mai întîi înmuiată prin încălzire cu etanol pe baia de apă. Soluţia extractivă se purifică în mod deosebit printr-o tratare cu fericianură în mediu de acid oxalic şi apoi prin adsorbţie pe Kieselgur, după care se reduce cu amalgam de zinc, se adaugă nitrit de sodiu şi se fotometrează la 530 nm.

Acţiune şi întrebuinţări.

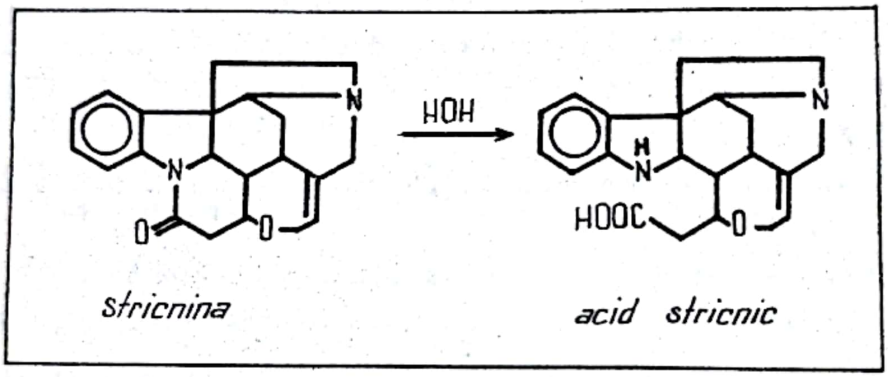
In doze mici, Semen Strychni, datorită stricninei exaltă

secreţia gastrică şi stimulează digestia, fiind un tonifiant general al organismului.

Stricnina ridică tonusul muscular (tonus = tensiunea în repaus a muşchilor), din care cauză, la pacienţii astenici, apare astfel impresia subiectivă a măririi forţei fizice.

De asemeni, stricnina măreşte şi intensitatea reflexelor ce regularizează funcţiile circulatirii şi respiratorii, din care cauză, astăzi se foloseşte tot mai mult în scopul îndepărtării unor deficienţe circulatorii.

In acest scop se foloseşte fie stricnina pură, fie asociată cu acidul stricnic, care se obţine pe cale semisintetică, prin hidroliza ciclului lactamic.



Acţiunea acidului stricnic este de mai lungă durată, şi este mai puţin brutală ca cea a stricninei.

In doze mari aceeaşi stricnină este convulsivantă, provoacă o exaltare a excitabilităţii reflexe, contracţii musculare spastice şi în fine o criză tetanică urmată de moarte prin asfixie.

Se foloseşte mai rar sub formă de pulbere (la noi în farmacii aproape de loc), mai adesea ca tinctură, extract şi pentru extragerea stricninei pure, pentru proprietăţile sale tonice, antidepresive şi excitante.

In cazuri de intoxicaţie, dacă resorbţia nu s-a produs rapid şi apar vomismente, se fac spălături stomacale şi se administrează soluţii de tanin sau cărbune adsorbant. Cînd alcaloizii s-au resorbit prin mucoasa gastro-intestinală şi apar fenomenele convulsivante se asigură bolnavului linişte completă şi se admi-

nistrează intravenos sub formă de perfuzie, barbiturice.

Stricnina însăşi, este un antidot pentru intoxicaţiile cu barbiturice, cînd dimpotrivă este urmărită acţiunea excitantă.

Doza maximă pentru pulberea de seminţe este de 0,1 g pentru o dată şi 0,2 g pentru 24 de ore.

SECALE CORNUTUM
Cornul secarei.

Acest produs este alcătuit din scleroţii ciupercii Claviceps purpurea din familia Hypocreaceae, care reprezintă formele de rezistenţă ale ciupercii.

Ca medicament este relativ recent, istoria farmaciei nu pomeneşte prea des despre el. Scriitorii antici chinezi amintesc însă de prescrierea ergotului în cazuri de naşteri grele.

In schimb, istoria sa este legată de grave nenorociri de mari proporţii, tocmai din cauza necunoaşterii proprietăţilor sale. In Evul Mediu ajungînd împreună cu cerealele în făină şi de aici în alimente a provocat intoxicaţii grave, în proporţii de masă. Sute de mii de victime şi-au pierdut viaţa în secolele X, XVI şi XVII din cauza unei boli căreia i s-a dat numele de focul sfîntului Antoniu, datorită senzaţiei de sete şi a arsurilor care însoţeau această boală precum şi de la numele sfîntului Antoniu dat spitalelor în care erau internaţi bolnavii.

Mai tîrziu, dependent de manifestările intoxicaţiei, ergotismul propriu-zis a fost şi el caracterizat ca putînd fi "ergotism gangrenos" (focul sfîntului Antoniu) care se manifesta prin dureri arzătoare în membre, gangrene, descompunerea pînă la os a membrelor şi moarte, sau "ergotismul convulsiv" caracterizat prin contracţii dureroase ale membrelor.

Din punct de vedere al utilizării terapeutice, în Europa a fost descris pentru prima oară în 1582, de către Lonitzer, care specifica, că în scopul declanşării travaliului, în naşteri grele, doza activă ar fi constituită din 3 scleroţi de mărime

medie.

Abia din secolul XIX însă, drogul a fost preluat de diversele farmacopeei.

Denumirea intoxicaţiei - ergotism - provine de la numele dat în limba franceză sclerotului "ergot de seigle", ergot însemnînd pinten de cocoş(aluzie la forma sclerotului şi aspectul spicului de secară parazitat).

Recoltarea.

La început scleroţii erau recoltaţi în urma treierării cerealelor ale căror culturi se infectau în mod spontan şi cu care se găseau amestecaţi.

După ce s-a clarificat cauza nenorocirilor, trecîndu-se la selecţionarea seminţelor de cultură, scleroţii au fost recoltaţi din culturi infectate în mod artificial.

Metoda de infectare artificială a culturilor de secară a fost pusă la punct în ţara noastră de O.Bojor şi constă în următoarele: se prepară mai întîi o suspensie dozată de conidii de ciupercă prin cultivarea acesteia într-un mediu nutritiv lichid, adecvat.

Infecţia culturii de secară se face în momentul în care florile au ajuns în stadiul de burduf, cînd cu ajutorul unui aparat simplu dar eficient (fig. 1) se inoculează direct în spice suspensia de conidii.

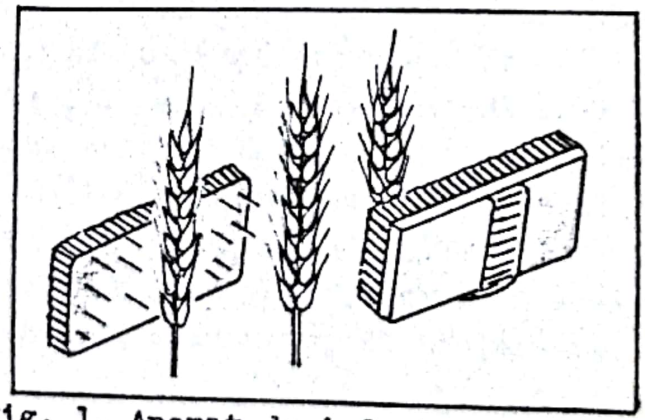


Fig. 1. Aparat de infectare a spicelor de secară.

Doi muncitori agricoli cu ajutorul a două şipci de lemn prind cîteva rînduri de fire de secară pe care le ţin apropiate

şi aşezate regulat, într-un rînd strîns.

Un al treilea foloseşte apoi aparatul care este alcătuit dintr-un fel de perie, prevăzută cu ace de seringă în loc de păr şi care se înmoaie în suspensia de conidii. Cu ajutorul unei bărete de piele această perie este prinsă de palma dreaptă. In palma stîngă se prinde o piesă asemănătoare, cu deosebirea că în loc de ace are un strat de pîslă. Prin prinderea spicelor între peria cu ace de seringă şi placa de pîslă şi prin presarea lor, acele pătrund în spice şi lasă o cantitate suficientă de suspensie pentru a asigura infecţia.

In Elveţia există chiar mijloace mecanizate pentru efectuarea infecţiei.

De curînd la Intreprinderea de plante medicinale de la Botoşani a fost pus la punct prototipul unei astfel de maşini, autotractată, pentru infectarea artificială a secarei.

Cînd scleroţii au ajuns la maturitate şi se desprind uşor de pe spic, se recoltează, de preferinţă manual. In felul acesta produsul este de calitate superioară şi pot fi operate mai multe recoltări, pe măsura maturizării scleroţilor. Prin treierare se efectuează o singură recoltare, iar o parte din scleroţi se rup, ceea ce conduce la degradarea produsului. De asemenea, există acum maşini şi pentru recoltarea scleroţilor.

Pentru a separa scleroţii de grăunţele de secară se agită împreună într-o soluţie 5‰ de clorură de sodiu cînd scleroţii se ridică la suprafaţă. Dezavantajul procedeului constă în faptul că o parte din alcaloizii solubili în apă se pierd.

Uscarea se face pe cale naturală, de preferinţă, sau la cel mult 35°C în uscătoare artificiale. Peste această temperatură, alcaloizii care sînt foarte labili se distrug. O metodă eficientă constă în a efectua uscarea în prezenţă de oxid de calciu ca deshidratant.

Trebuie menţionat, că scleroţii cei mai bogaţi în alcaloizi lizergici se obţin prin infectarea unor culturi de secară tetraploidă.

Conservarea.

In vase închise, în absenţa umidităţii care se asigură prin introducerea în vasul respectiv a unui recipient cu clorură de calciu. De asemenea, se mai introduce şi un tampon de vată îmbibat cu cloroform pentru a omorî insectele.

O bună conservare trebuie să asigure integritatea fizică a scleroţilor (să nu fie rupţi sau perforaţi de insecte).

Caractere macroscopice.

Scleroţii tineri, corespunzători unui produs de calitate se prezintă sub forma unor corpi alungiţi, fuziformi, uşor recurbaţi, inflexibili, la rupere trebuind să se audă o uşoară pocnitură. Cînd sînt moi sau prea flexibili denotă o uscare necorespunzătoare.

La capete sînt uşor ascuţiţi, de-a lungul lor prezintă cîteva şanţuri subţiri, longitudinale, iar transversal numeroase striuri.

In ruptură suprafaţa este netedă.

Scleroţii prea dezvoltaţi (îmbătrîniţi) sînt mai deformaţi, crăpaţi, sau chiar degradaţi.

Au dimensiuni cuprinse între 1-4 cm lungime şi 3-7 mm grosime. Scleroţii din flora spontană sînt totdeauna de dimensiuni mai reduse decît cei de cultură.

La exterior au o culoare neagră violacee pe cînd la interior sînt de culoare albă. Nu se permite o coloraţie galbenă sau brună în interior, ceea ce denotă alterarea lor.

Gustul este dulceag, apoi iute şi neplăcut, iar mirosul specific de ciupercă nu trebuie să fie rînced sau de trimetilamină (peşte alterat).

Caractere microscopice.

O secţiune transversală, în mijlocul sclerotului, prezintă un contur mai mult sau mai puţin circular, este de culoare albă, iar marginile sînt bordate cu o dungă violacee.

La periferia secţiunii se disting 1-2 rînduri de celule alungite, strîns lipite între ele, cu un conţinut brun-violaceu.

Restul ţesutului este constituit dintr-un fals parenchim

provenit din împletirea strînsă a hifelor miceliene. La microscop aceste hife apar de dimensiuni mici, cu pereţii formaţi din caloză (se colorează galben cu cloroiodura de zinc) şi conţinînd picături de ulei gras.

Compoziţia chimică.

Cornul de secară conţine alcaloizi în cantităţi de obicei de ordinul a 0,1-0,2 g%, rar înregistrîndu-se valori ce urcă pînă la 0,8%.

Toţi alcaloizii izolaţi pînă acum din cornul de secară conţin nucleul indolic şi cei mai importanţi dintre ei sînt derivaţi ai acidului lizergic.

In produsul activ se găsesc izomerii levogiri ai alcaloizilor, care sînt dotaţi şi cu activitate terapeutică. Izomerii dextrogiri, în schimb, sînt inactivi sau au activitate farmacodinamică foarte redusă. Ei se formează în timpul unei extracţii sau prelucrări necorespunzătoare a produsului.

Izomerii dextrogiri poartă aceeaşi denumire ca şi cea a levogirilor la care se adaugă sufixul "inină" faţă de terminaţia "ină" a levogirilor.

Există mai multe criterii de clasificare a alcaloizilor din cornul de secară. Cel mai raţional îi împarte în patru grupe, după structura lor chimică.

Cele patru grupe sînt următoarele:

1. grupa ergometrinei - ergometrina (ergobazina, ergonovina),
   - ergometrinina;
2. grupa ergotaminei - ergotamina - ergotaminina,
   - ergozina - ergozinina;
3. grupa ergotoxinei - ergocristina - ergocristinina,
   - ergocriptina - ergocriptinina,
   - ergocornina - ergocorninina;
4. grupa clavinei - alcaloizi fără importanţă terapeutică din cornul de secară şi de pe alte Gramineae.

Grupa 1 mai poate fi considerată grupa alcaloizilor solubili în apă, iar celelalte trei grupe, alcaloizi insolubili în apă.

Proporţia dintre alcaloizii solubili în apă şi cei insolubili este dependentă de condiţiile climatice în care se face cultura, dar clima nu poate influenţa în schimb proporţia dintre diverşii alcaloizi insolubili, între ei.

Se mai pot clasifica în:

I. grupa acidului lizergic - grupa ergometrinei,
- grupa ergotaminei,
- grupa ergotoxinei;

II. grupa dimetilergolinei (sau clavinei).

Derivaţi ai acidului lizergic au mai fost decelaţi în specii de Ipomoea, în timp ce alcaloizi din grupa clavinei apar la Ipomoea, specii de Penicillium şi la Aspergillus fumigatus.

Pentru determinarea structurii alcaloizilor din cornul de secară au fost necesari aproape 50 de ani de cercetări intense în unele din cele mai mari laboratoare de fitochimie ale lumii. Izolarea unui mare număr de fracţiuni impure şi a unui mare număr de alcaloizi, în stare pură, dar diferiţi de la laborator la laborator, au îngreuiat mult cercetările.

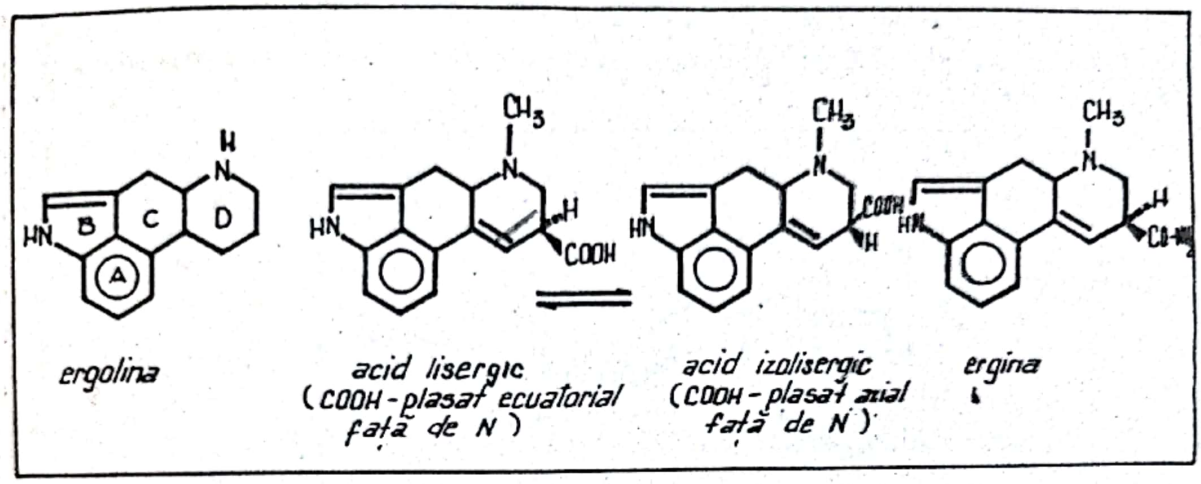
Scoala lui Stoll şi Hofmann în Elveţia şi şcoala lui Jacobs în S.U.A. au stabilit, în cele din urmă structurile reale ale acestor atît de preţioşi alcaloizi, făcînd lumină în aşa de complicatul edificiu molecular ce-i caracterizează.

In formula de constituţie a alcaloizilor ergotinici se găseşte totdeauna nucleul indolic, ceea ce justifică participarea triptofanului la biosinteza lor. La nucleul indolic se mai află sudate un ciclohexan şi un ciclu piperidinic. In felul acesta ia naştere structura ergolinei. Substituţia unui metil la azotul piperidinic şi grefarea unei funcţii carboxil pe acelaşi nucleu, dă naştere unei perechi de acizi izomeri, acidul lizergic şi acidul izolizergic.

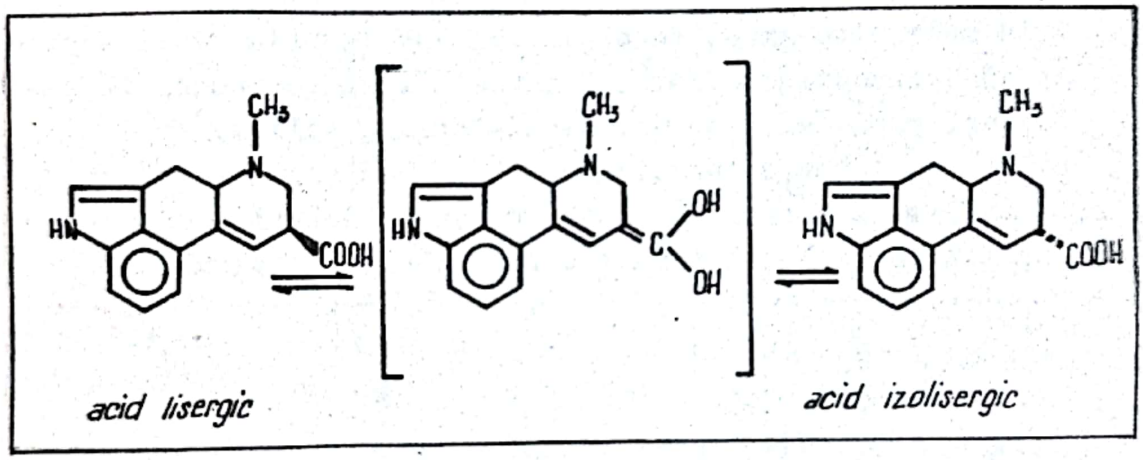
Acidul lizergic intră în structura alcaloizilor terapeutic activi.

Amida acidului lizergic, ergina, constituie nucleul de bază al alcaloizilor din cornul de secară.

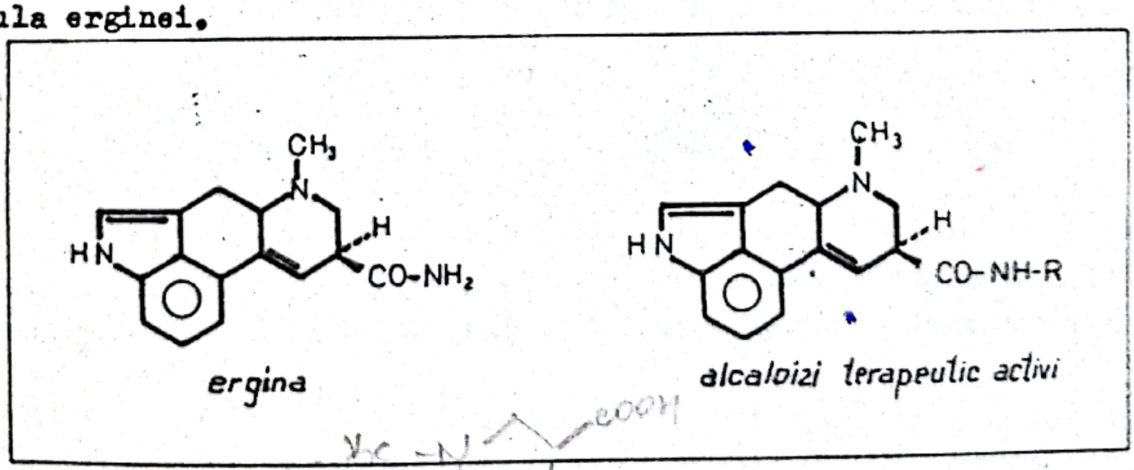
Derivaţii acidului izolizergic sînt lipsiţi de importanţă terapeutică şi sînt puternic dextrogiri.



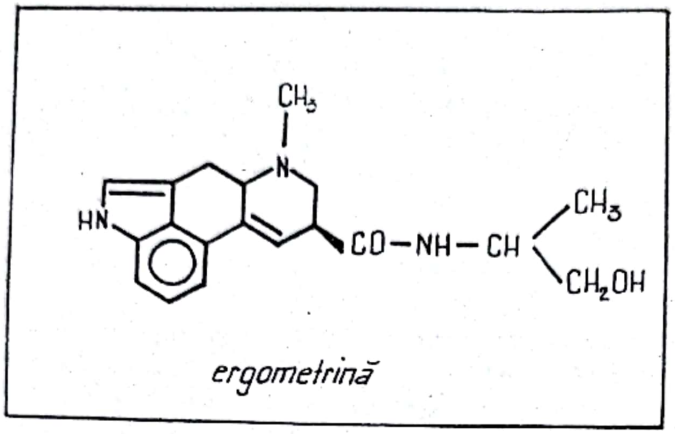
Transformarea acidului lizergic în izolizergic se produce prin intermediul unei forme de tranziție, instabilă.



Toți alcaloizii terapeutic activi, de care ne vom ocupa, diferă între ei prin substituirea hidrogenilor amidici din molecula erginei.



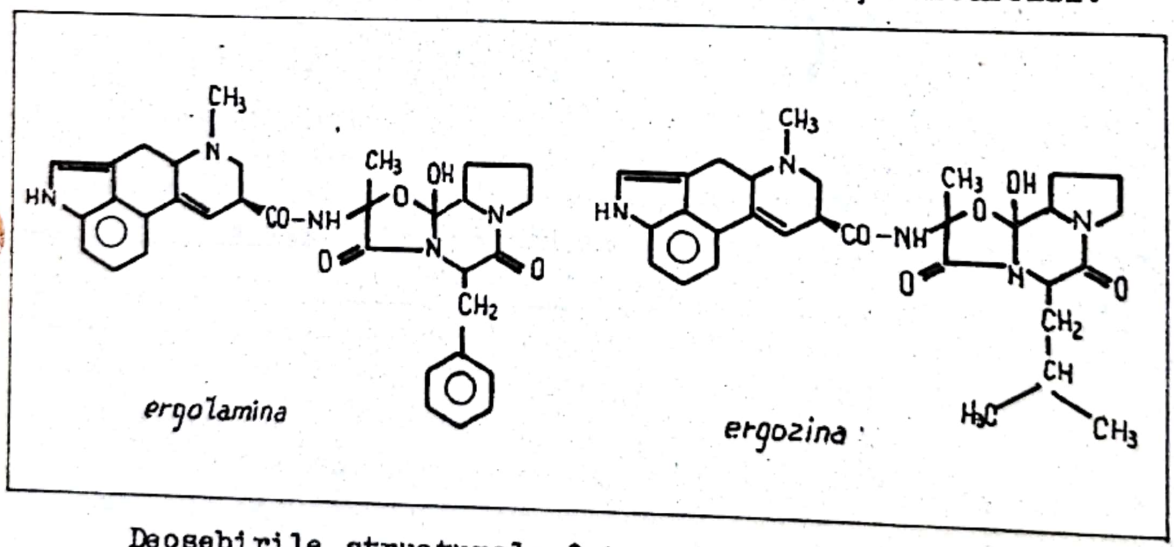
In molecula alcaloidului cel mai simplu, ergometrina, substituţia la azotul amidic se face cu o moleculă de propanol.



ergometrină

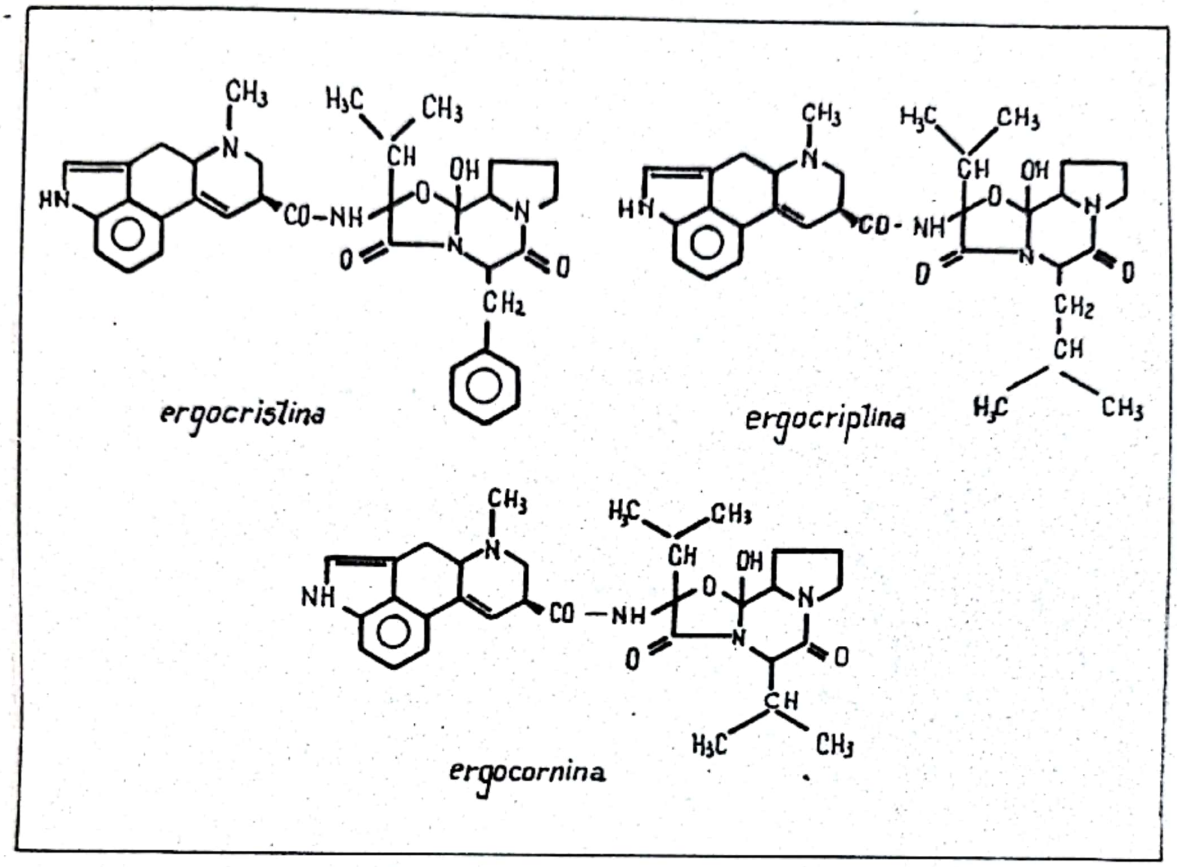
In celelalte grupe de alcaloizi substituţia se face printr-o catenă polipeptidică formată din următorii aminoacizi: hidroxialanina, prolina, leucina, fenilalanina, valina.

Prin cuplarea aminoacizilor (hidroxialanina, prolina şi fenilalanina) se formează un sistem de trei cicluri condensate ce se vor întîlni în structura tuturor celorlalţi alcaloizi.



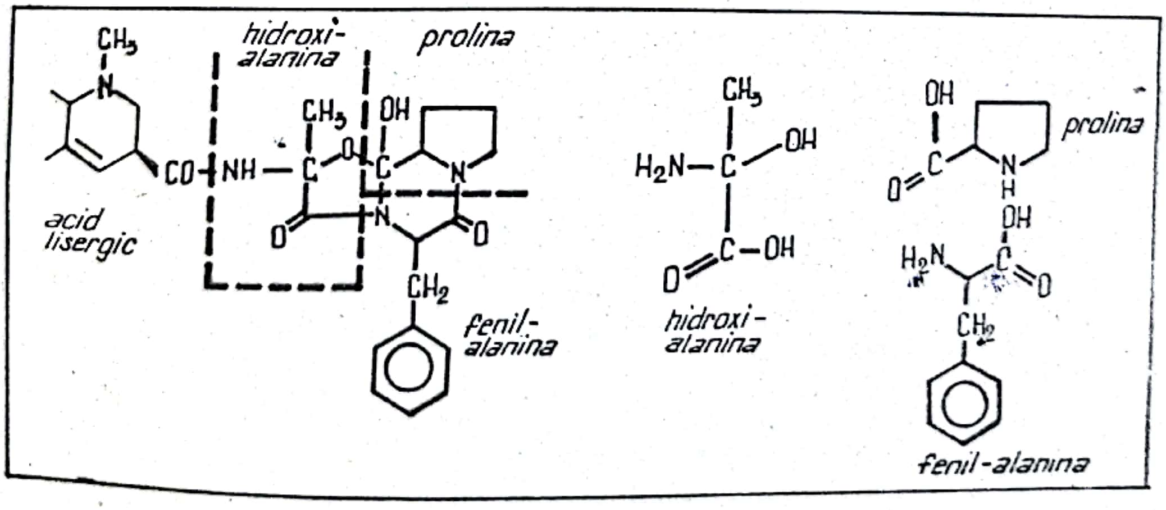
ergotamina ergozina

Deosebirile structurale între alcaloizii din grupa a doua şi a treia sînt minime, de aceea şi proprietăţile lor terapeutice sînt apropiate.

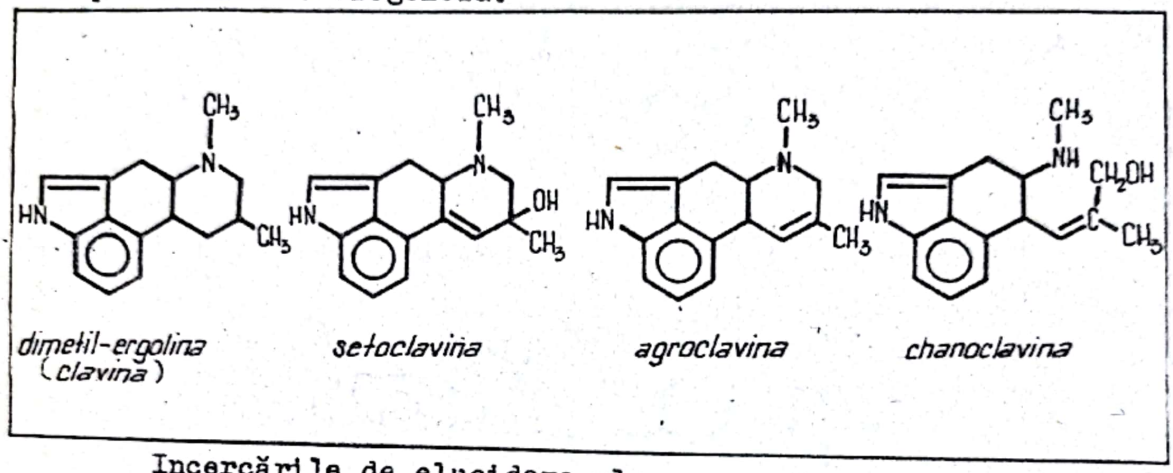


Dispoziţia aminoacizilor în catena polipeptidică este caracteristică şi, după tipul şi poziţia fiecăruia dintre ei, se poate elabora o clasificare a alcaloizilor ergotinici (Paris - 1967).

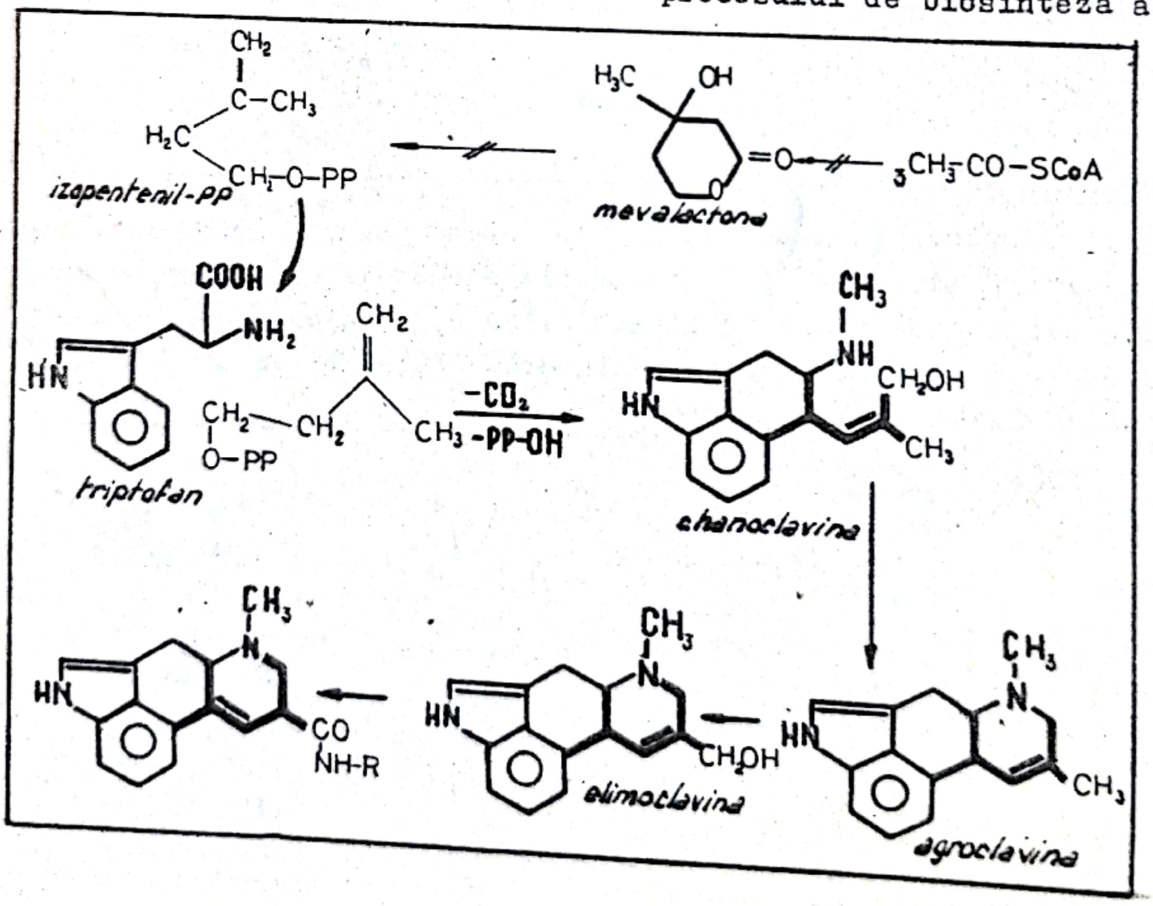
Drept exemplu vom prezenta dispoziţia lor în structura ergotaminei.



Grupa clavinei este formată din alcaloizi derivaţi tot ai ergolinei,dar fără funcţie acidă. Ei sînt inactivi din punct de vedere terapeutic, prezintă însă importanţă pentru clarificarea procesului de biogeneză.



Incercările de elucidare ale procesului de biosinteză a



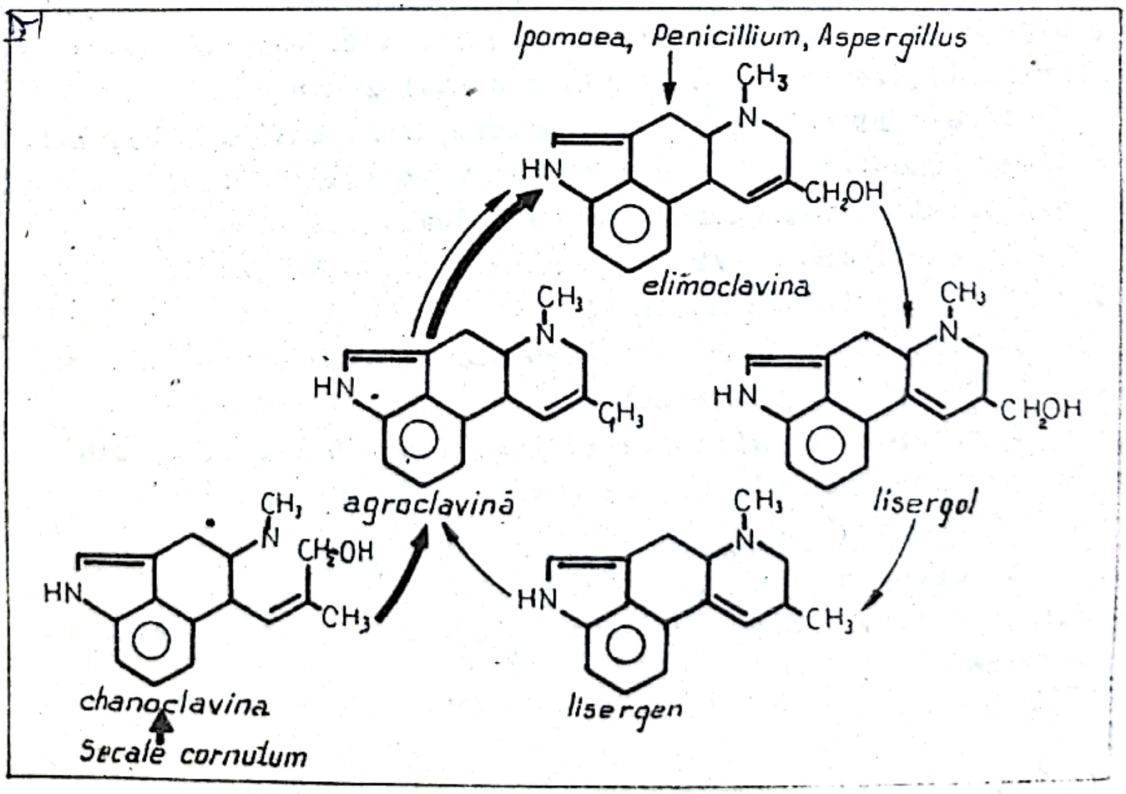
acestor alcaloizi, făcute cu aminoacizi marcați, nu au dat rezultate, din cauza ciclului evolutiv al ciupercii. In faza sfacelică nu se produc alcaloizi ci numai în faza de sclerot.

Pentru biosinteza alcaloizilor s-au dovedit absolut indispensabili triptofanul, acidul mevalonic și acidul succinic, ceea ce pledează pentru un mecanism de biosinteză mixt (Teuscher - 1965).

In urma studiilor întreprinse de Rochelmeyer și colaboratorii, s-a putut constata, că treptele biogenetice la Claviceps purpurea urmează linia: chanoclavină ⟶ agroclavină ⟶ elimoclavină.

Dar, Abe și colaboratorii reușesc să pună în evidență, pe alte ciuperci și mucegaiuri, capabile să sintetizeze și să metabolizeze compuși din grupa clavinei, faptul, că unele ciuperci sînt capabile să elaboreze în primă fază elimoclavină pe care apoi o transformă în agroclavină.

In primul moment, aceste rezultate au adus oarecari confuzii, astăzi însă se admite că pentru sclerotul cornului de secară treptele biogenetice sînt: chanoclavină ⟶ agroclavină ⟶ elimoclavină.



Interrelaţia biogenetică dintre aceşti compuşi poate fi rezumată ca în schema anterioară.

Faţă de importanţa terapeutică a alcaloizilor din ergot s-au căutat surse noi, sălbatice, din flora spontană care să conducă la formarea de scleroţi cu conţinut superior în alcaloizi. Nu s-au obţinut însă rezultatele scontate. S-a încercat atunci cultivarea saprofitică a ciupercii în medii de profunzime, după modelul producţiei de antibiotice. Lucrări importante au fost efectuate în Elveţia, Japonia, S.U.A. şi R.D.G., însă rezultatele sînt încă neînsemnate. Aşa cum s-a mai amintit, miceliul sfacelic, care se dezvoltă uşor în medii sintetice, nu sintetizează decît alcaloizi din grupa clavinei, în cantitate redusă. In unele condiţii s-a ajuns pînă la formarea unor pseudoscleroţi, care produc alcaloizi însă aceştia nu pot încă să-i înlocuiască pe cei din cultura pe cereale.

Pentru a putea obţine însă cultivarea şi dezvoltarea cît mai bună a miceliului în culturile submerse, adăugarea de tween 80 în mediul de suspensie s-a dovedit indispensabilă.

Probabil însă că în viitor cercetările vor ajunge la un rezultat favorabil obţinerii alcaloizilor în instalaţii industriale, după un mecanism de biosinteză dirijat şi care să evite neajunsurile legate de fluctuaţiile recoltelor din cîmp.

In ce priveşte calitatea scleroţilor, cei de talie mai mare şi mai închişi la culoare sînt mai bogaţi în alcaloizi decît cei de dimensiuni mai reduse sau de culoare cenuşie.

In structura sclerotului alcaloizii sînt localizaţi în partea centrală, de culoare albă.

Scleroţii obţinuţi printr-o infecţie secundară sînt mai bogaţi decît cei din prima infecţie.

Expunerea la umiditate şi lumină scade titrul în alcaloizi, proporţional cu timpul, ca urmare a degradării lor.

<u>Alţi constituenţi ai cornului de secară.</u>

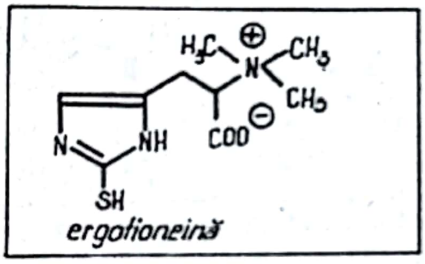
In ergot au mai fost identificaţi un număr mare de alţi componenţi chimici, din care unii contribuie la activitatea sa terapeutică.

Ii vom enumera pe grupe:

1. aminoacizi

- acidul aspartic
- acidul glutamic
- fenilalanina
- asparagina
- acidul α-aminobutiric
- acidul γ-aminobutiric
- histidina
- tiohistidina
- ergotioneina
- leucina
- serina
- glicina
- treonina
- alanina
- prolina
- valina
- lizina
- arginina
- tirozina

Ergotioneina este un aminoacid cu sulf în moleculă, descoperit pentru prima dată în cornul de secară, fiind de fapt o betainã.



ergotioneinã

2. amine

- metilamină
- trimetilamină
- etilamină
- n-propilamină
- izopropilamină
- izobutilamină
- izoamilamină
- n-hexilamină
- β-fenil-etilamină
- colină
- acetilcolină
- betainã
- agmatină
- histamină
- tiramină
- putresceină
- cadaverină

Ultimile amine (amine biogene) provin din decarboxilarea metabolică a aminoacizilor corespunzători.

3. pigmenţi

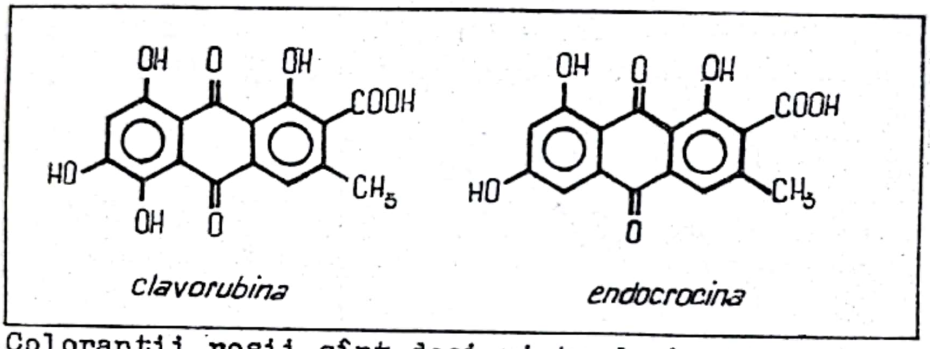
Au fost izolaţi un număr mai mare de pigmenţi coloraţi din cornul de secară însă structura lor chimică nu a fost în ace-

eaşi măsură clarificată. Cromatografia în strat subţire a arătat că o parte din aceştia erau de fapt amestecuri de mai multe substanţe şi că indivizi chimici stabili erau numai pigmenţii galbeni şi roşii. Pigmenţii închişi la culoare, de la brun la negru sînt constituiţi din melanine insolubile.

Pigmenţii din cornul de secară se pot împărţi în două grupe după aciditatea lor:

a. pigmenţi de culoare portocalie pînă la roşu, puternic acizi:

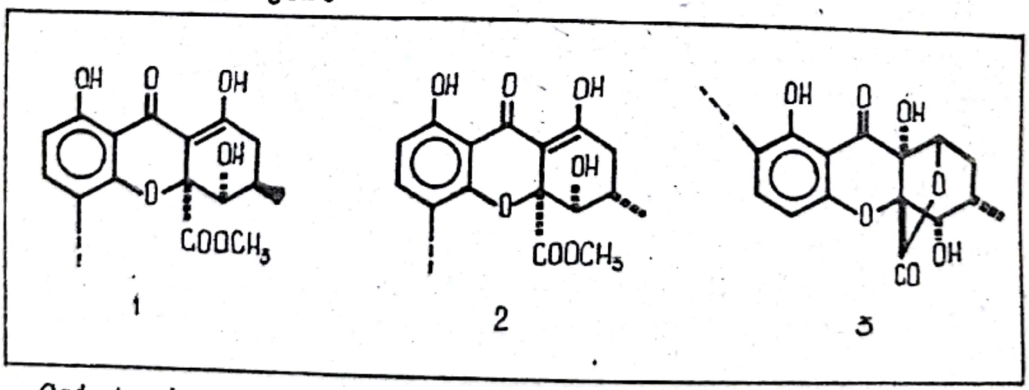
- sclereritrina
- clavorubina
- endocrocina



Coloranţii roşii sînt deci nişte derivaţi antrachinonici carboxilaţi.

b. pigmenţi de culoare galben deschis, slab acizi.

Aceştia sînt derivaţi cu structură xantonică şi se prezintă ca dimeri simetrici sau asimetrici a trei monomeri de bază, pe care-i redăm mai jos.



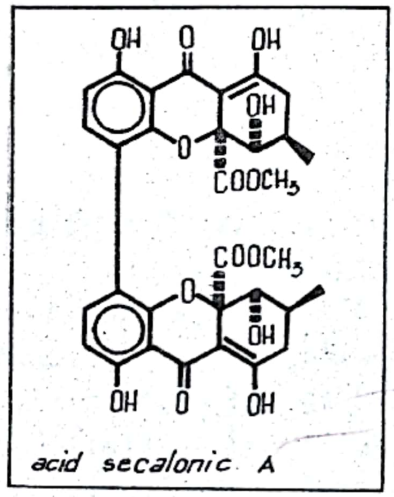
Cei trei monomeri se leagă între ei (prin legătura lăsată liberă în formule) perechi sau neperechi, conducînd la un număr

de dimeri numiţi astfel:

- acid secalonic A = 1-1
- acid secalonic B = 2-2
- acid secalonic C = 1-2
- ergoflavina = 3-3
- ergocrizina A = 1-3
- ergocrizina B = 2-3

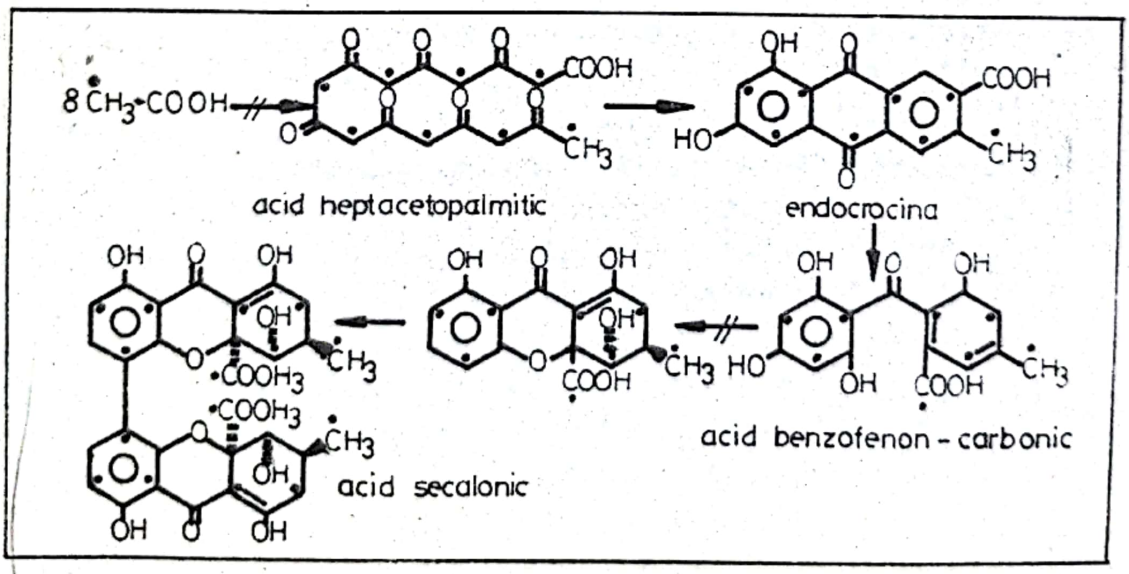
Numerele indicate în dreptul fiecărui compus arată monomerii care se leagă între ei în structura dimerilor.

Un exemplu a unui astfel de dimer este acidul secalonic A.



acid secalonic A

Precursorul biogenetic al acestor pigmenţi este, ca şi în cazul alcaloizilor din cornul de secară, acetilcoenzima A.

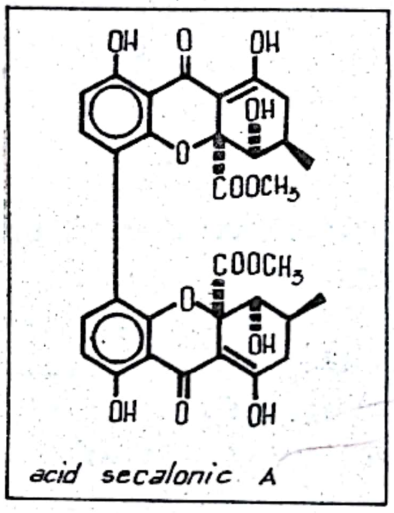


de dimeri numiţi astfel:

- acid secalonic A = 1-1
- acid secalonic B = 2-2
- acid secalonic C = 1-2
- ergoflavina = 3-3
- ergocrizina A = 1-3
- ergocrizina B = 2-3

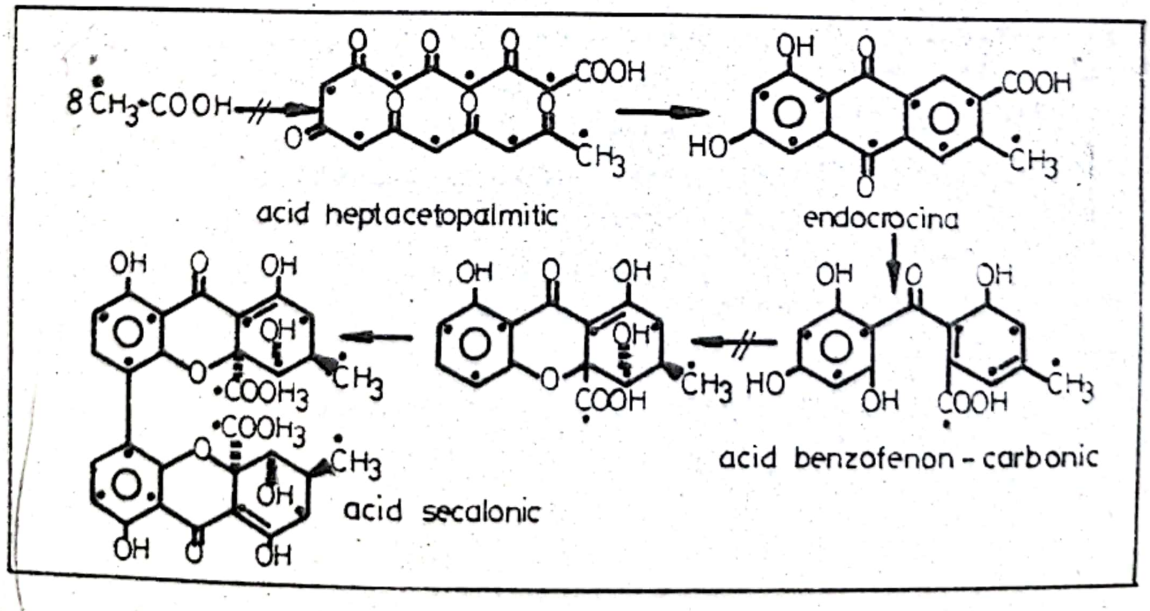
Numerele indicate în dreptul fiecărui compus arată monomerii care se leagă între ei în structura dimerilor.

Un exemplu a unui astfel de dimer este acidul secalonic A.



acid secalonic A

Precursorul biogenetic al acestor pigmenţi este, ca şi în cazul alcaloizilor din cornul de secară, acetilcoenzima A.



In afară de acești pigmenți a căror structură a fost clarificată pînă la ora actuală (Franck - 1965) mai sînt încă și alții într-un număr destul de mare, dar care se află încă în studiu.

4. substanțe cu structură sterolică

- fungisterol
- ergosterol
- stigmasterol
- α-dehidroergosterol

5. glucide

- clavicepsina
- trehaloza
- glucoza
- manitol

6. lipide

Conține 20-40% grăsimi sub formă de gliceride ale acizilor:

- oleic
- linoleic
- ricinoleic

Mai conține de asemenea scvalen și uracil.

Extracția alcaloizilor.

Extracția alcaloizilor din cornul de secară, în stare pură, pune probleme foarte dificile, de ordin tehnologic, din cauza ușurinței cu care racemizează izomerii levogiri.

Purificarea și separarea indivizilor chimici, este de asemenea extrem de laborioasă și costisitoare.

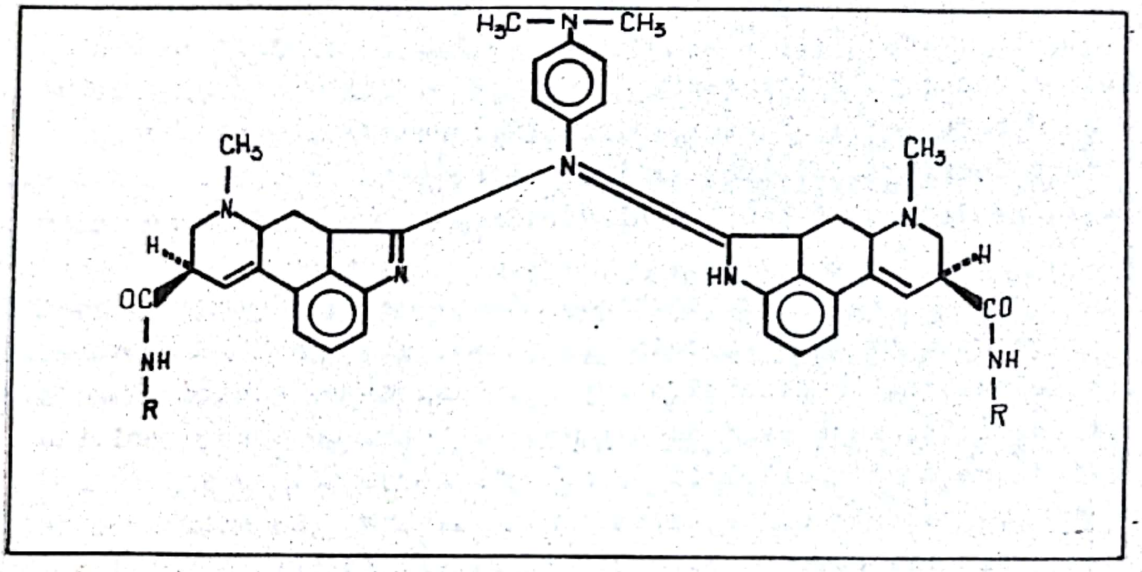
Scoala lui Stoll a pus la punct un procedeu de extracție folosind solubilitatea selectivă a alcaloizilor în solvenți diferiți și care separă două categorii de alcaloizi. Se obțin pe de o parte alcaloizii solubili în apă și separat cei insolubili.

Metode mai actuale folosesc schimbul de ioni cu ajutorul rășinilor sintetice sau a argilelor acide. Schimbătorul de ioni se adaugă direct în mediul de extracție și în felul acesta fixează alcaloizii. Se separă rășina sau argila, se spală de ionii schimbați iar apoi se eluează cu eter amoniacal. Acesta dizolvă și separă alcaloizii în totalitate. Pentru purificare se trece alternativ în soluție de acid succinic 1-3% și respectiv benzen amoniacal sau toluen cu un slab conținut de fenol.

Reacţii de identificare.

Farmacopeea prevede extracţia cu eter amoniacal a pulberii de produs vegetal şi agitarea soluţiei eterice cu acid clorhidric 0,1 N.

Soluţia acidă reacţionează pozitiv dînd un precipitat alb cu reactivul Meyer şi o coloraţie albastră cu soluţia sulfurică de PABA (reacţia van Urck), ca urmare a formării unui compus colorat, cu structură ca în formula alăturată:



Dacă soluţia eterică se evaporă, se obţine un reziduu alcaloidic ce se dizolvă în acid acetic, se adaugă o urmă de clorură ferică şi se introduc pe fundul eprubetei, fără a se amesteca, cîţiva mililitri de acid sulfuric concentrat. Apare, la zona de contact dintre cele două straturi, un inel albastru care apoi difuzează în tot stratul superior, acetic (reacţia Keller).

Pigmenţii coloraţi sînt caracterizaţi, conform Farmacopeei Franceze, prin umectarea pulberii cu acid sulfuric 10%, extracţia cu eter şi agitarea soluţiei eterice cu carbonat de sodiu 10%.

Stratul alcalin se colorează violaceu.

Metode de dozare.

1. Farmacopeea oficializează o metodă colorimetrică bazată pe reacţia van Urck. Pulberea, degresată cu eter de petrol, se agită cu oxid de magneziu drept substanţă alcalină pentru deplasarea alcaloizilor bază, se extrage la Soxhlet cu eter şi extractul eteric se epuizează cu acid tartric 1%. Dacă se formează spumă se sparge cu pulbere de tragacanta. Soluţia tartrică se tratează cu reactiv Allport (soluţie sulfurică de PABA şi perhidrol) şi se colorimetrează la 520 nm.

2. O metodă diferenţială pentru dozarea alcaloizilor solubili şi insolubili, elaborată de Smith, prevede extragerea cu acetonă amoniacală, trecerea în soluţie eterică, apoi în soluţie de acid tartric şi efectuarea reacţiei de culoare cu reactiv Allport-Cookings. Citirea extincţiei se face la 550 nm. In felul acesta se determină totalul alcaloidic din proba de corn de secară.

Restul soluţiei tartrice, rămasă de la efectuarea reacţiei de culoare se alcalinizează la pH = 8 şi se agită cu tetraclorură de carbon. Se decantă soluţia apoasă şi se saturează cu clorură de sodiu, după care se extrage cu eter. Se separă soluţia eterică, se trec alcaloizii în soluţie tartrică, se efectuează reacţia de culoare şi se fotometrează din nou. Se obţine în felul acesta valoarea corespunzătoare pentru alcaloizii solubili în apă. Prin diferenţă se obţine apoi cantitatea de alcaloizi insolubili.

Pentru alcaloizii totali, F.R.VIII prevede un minim de 0,2%.

Acţiunea farmacodinamică.

Acţiunea principală a alcaloizilor din cornul de secară este cea de stimulare a contracţiei fibrelor netede ale muşchilor uterini, denumită acţiune ocitocică. Ea se manifestă însă şi asupra altor vase, producînd o vasoconstricţie periferică.

Acţiunea ocitocică este imprimată de dubla legătură de la carbonii 9 şi 10 ai acidului lizergic. Se manifestă, în deosebi, la alcaloizii solubili în apă, de tip ergometrină.

Alcaloizii insolubili prezintă şi o acţiune secundară de

inhibare a sistemului nervos simpatic. Acţiunea simpaticolitică se produce prin inversarea efectului adrenalinei şi se datoreşte catenei polipeptidice a alcaloizilor.

Ergometrina, care nu posedă catenă polipeptidică nu prezintă nici acţiune simpaticolitică.

Efectele administrării alcaloizilor insolubili sînt foarte complexe, ele fiind rezultanta a trei acţiuni care se potenţează sau sînt antagoniste, dependent de doză:

1. acţiune simpaticomimetică, în doze foarte mici;
2. acţiune simpaticolitică, în doze mari;
3. acţiune directă asupra fibrelor netede ale uterului şi vaselor, capabilă să mascheze efectul simpaticolitic.

In doze mici deci, aceşti alcaloizi declanşează o vasoconstricţie datorită acţiunii simpaticomimetice şi a acţiunii directe asupra vaselor sanguine.

In doze mari, se constată inversia efectului hipertensor al adrenalinei, fapt explicat prin efectul pe care aceşti alcaloizi l-ar avea asupra metabolismului adrenalinei, al metabolismului bazal şi asupra glicemiei.

Acţiunea antagonistă a ergotaminei şi a adrenalinei asupra uterului la iepurele de casă este ilustrată în fig.2.

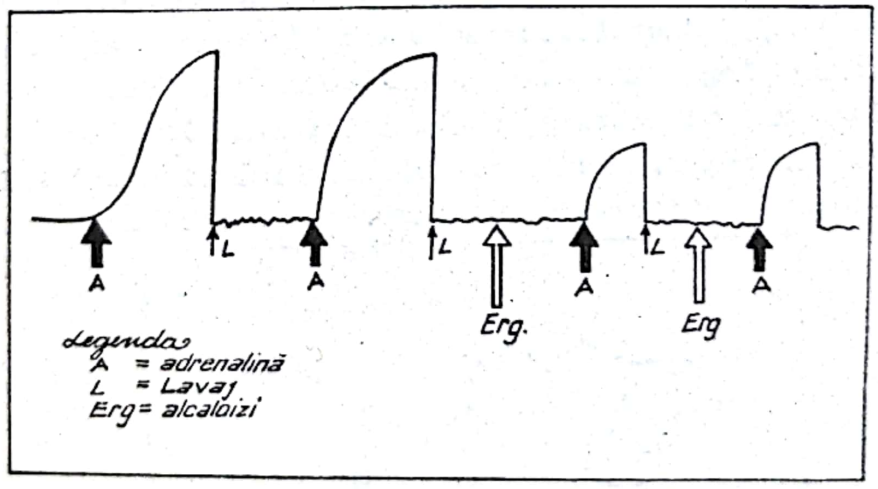


Fig. 2.
(după Valette -1972).

Prin hidrogenarea dublei legături de la carbonii 9-10,

acţiunea ocitocică dispare şi rămîne numai cea simpaticolitică, care se intensifică, ceea ce are o mare însemnătate terapeutică. In aceleaşi condiţiuni ergometrina îşi pierde complet activitatea, încă un argument în sprijinul considerării sediului acţiunii ocitocice la nivelul dublei legături.

Ca acţiune ocitocică ergobazina este preferabilă ergotaminei, faţă de care acţionează mai rapid, poate fi administrată per os (ergotamina numai parenteral) şi este mai puţin toxică.

Toxicitatea alcaloizilor din grupa ergotoxinei este mai mică decît cea a ergotaminei, în schimb activitatea este ceva mai redusă.

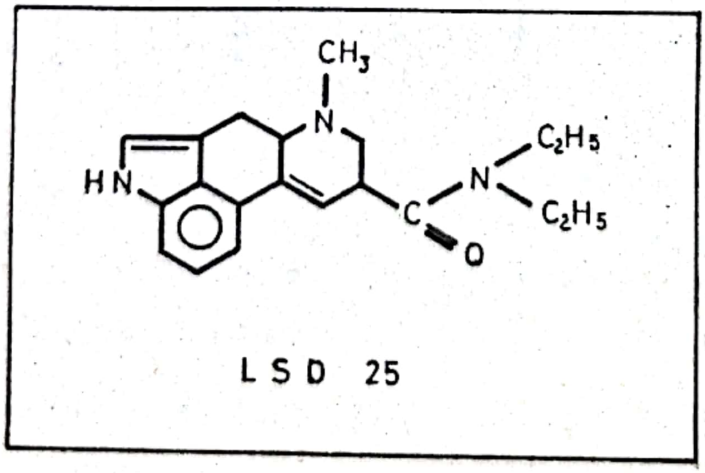
Alcaloizii din cornul de secară manifestă şi o acţiune asupra funcţionării glandelor mamare, în doze mici mărind secreţia de lapte pe cînd în doze mari o inhibă.

De asemenea mai prezintă o acţiune cardiovasculară prin vasodilataţie centrală.

O importantă acţiune este cea produsă de acidul lizergic şi derivaţii săi asupra sistemului nervos central.

In cursul unor studii sistematice întreprinse la firma Sandoz cu scopul de a obţine pe cale semisintetică substanţe cu proprietăţi analeptic cardiace, similare nicetamidei, Hofmann a sintetizat în 1938 dietilamida acidului lizergic, care s-a dovedit însă farmacologic inactivă ca analeptic cardiac.

Cinci ani mai tîrziu, acelaşi Hofmann, lucrînd cu derivaţi de acid lizergic, descoperă acţiunea halucinogenă a LSD 25 (al 25-lea compus din respectiva serie de cercetări).



L S D 25

Este substanţa cu acţiunea halucinogenă cea mai marcată, cunoscută pînă la această oră.

Efectul halucinogen se instalează la scurt timp de la administrare (aproximativ 40 de minute) şi durează între 4 şi 12 ore, dependent de starea psihică şi fizică a subiectului.

Iniţial apar efecte neurovegetative ca midriază, hipertensiune, creşterea frecvenţei cardiace, după care se instalează efectele psihice constînd în halucinaţii vizuale colorate, luminoase, înregistrîndu-se o percepţie distorsionată a proporţiilor propriului corp, deformarea noţiunilor de spaţiu şi timp, dedublarea personalităţii, subiectul avînd senzaţia de a asista ca spectator la propriile acţiuni.

Fig.3 redă un desen executat de un toxicoman LSD, care ilustrează tocmai acest fenomen de percepţie distorsionată a proporţiilor membrelor corpului.

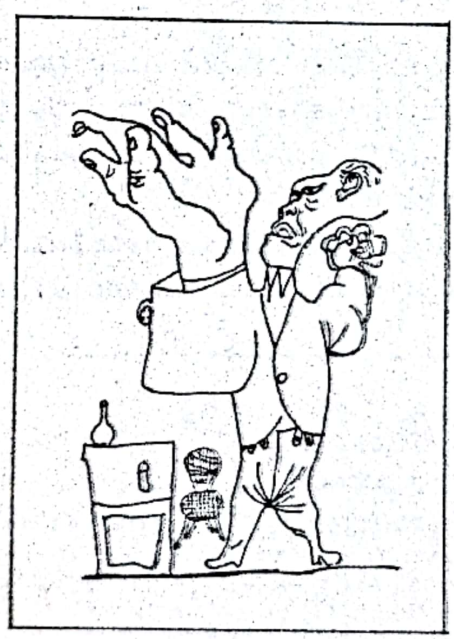


Fig. 3.
(după Wagner - 1969).

Urmează apoi o stare depresivă, care îl împinge pe cel ce a utilizat drogul, să recurgă din nou la el pentru a se elibera de această senzaţie de mizerie fizică şi psihică profundă.

LSD 25 a fost denumit pe drept cuvînt "compusul suprem al

dezintegrării interioare, un fel de uraniu al drogurilor".

Datorită acestor acţiuni derivaţii acidului lizergic au fost utilizaţi în psihiatrie pentru provocarea schizofreniei artificiale.

Utilizarea neraţională a unor astfel de substanţe a condus la fenomene de psihomanie, ceea ce capătă în cele din urmă un caracter social. Astfel de manifestări se constată în S.U.A., unde derivaţii de tip LSD sînt utilizaţi de pături largi din rîndul intelectualităţii, cu toată interdicţia impusă prin lege.

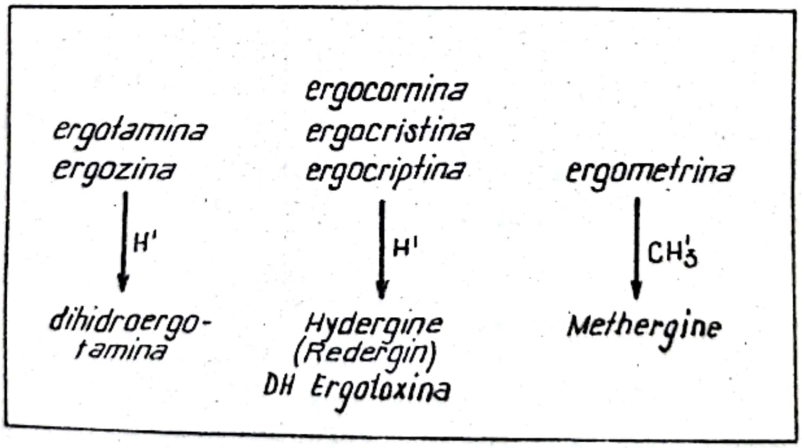
Americanii au utilizat această substanţă în războiul din Coreea pentru a acţiona psihic asupra prizonierilor de război.

Intrebuinţări.

Maleatul de ergometrină este folosit în obstetrică şi ginecologie pentru a înlesni travaliul, iar preparatul Ergotina ca şi tartratul de ergotamină sînt întrebuinţate pentru oprirea hemoragiilor uterine.

Dihidroergotamina şi alcaloizii hidrogenaţi din grupa ergotoxinei au aplicare în combaterea migrenei, în boala Basedow, în tratamentul hipertensiunii, precum şi în tulburările circulatorii cerebrale şi periferice.

Prin hidrogenarea sau metilarea alcaloizilor din ergot se obţin o serie de compuşi care sînt comercializaţi sub diferite denumiri.



Dihidroergotamina posedă o acţiune dilatatoare a vaselor cerebrale, şi deci creşte debitul şi aportul de oxigen, din care cauză este utilizată în special în scleroză cerebrală.

Hydergine, Redergin. Preparatele comercializate sub aceste denumiri sînt folosite în afecţiuni ale circulaţiei cerebrale şi oculare, datorită efectelor vasodilatatoare, hipotensive şi bradicardizante. Sînt utilizate ca adjuvant în tratamentul hipertensiunii.

Cele două preparate, Hydergine şi Redergin, nu sînt absolut identice din punct de vedere chimic, fapt ce poate fi observat deja la analiza cromatografică pe strat subţire (fig.4).

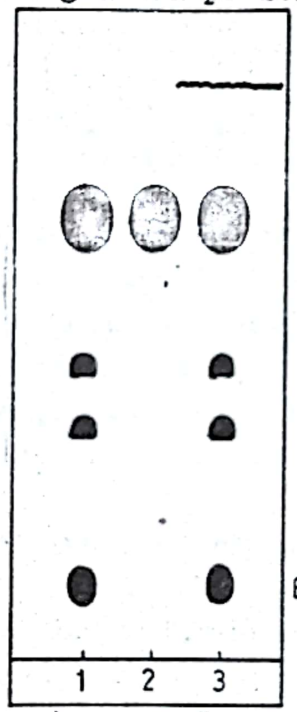


Fig.4. Cromatograma în strat subţire
a preparatelor Hydergine şi Redergin.
1,3 = Redergin
2 = Hydergine
A = dihidroergotoxina
B = dihidrolizergamida.

Methergine se administrează în inerţie uterină, hemoragii în dezlipirea placentei, operaţii cezariene, hemoragii postpartum, involuţia imperfectă a uterului, menoragii şi metroragii grave.

Derivaţii de acid lizergic îşi găsesc aplicarea în psihiatrie.

Se administrează sub formă de extract fluid de corn de secară, extract moale (ergotina) sau extract uscat, foarte activ, preparat de un colectiv condus de prof.P.Ionescu Stoian.

Maleatul de ergometrină este condiţionat sub formă de Ergomet fiole, iar totalul alcaloidic, asociat cu alcaloizii din Folium Belladonnae, intră în compoziţia produsului Bergonal (dragele).

Cofedolul, sub formă de dragele, conţine tartrat de dihidroergotamină asociat cu cafeină, iar Bergoienul, tartrat de ergotamină asociat cu totalul alcaloizilor din Radix Belladonnae.

OLOLIUQUI

Semînţele speciei Ipomoea violacea reprezintă unul dintre drogurile cu acţiune psihotropă utilizat şi astăzi în Mexic şi cunoscut sub denumirea de Ololiuqui. Alături de aceste seminţe, zapotecii din regiunea Oaxaca utilizau şi semînţele unei alte Convolvulaceae, Rivea corymbosa sinonim cu Ipomoea coerulea.

Ololiuqui este un cuvînt aztec, ce înseamnă rotund, denumirea referindu-se la forma semînţelor Convolvulaceae-lor amintite mai sus.

Drogul a fost descris deja de către medicul spaniol Hernandez, care amintea că aztecii le acordau un deosebit respect fiind considerate oracole. Tot Hernandez arată că aceste seminţe ar avea o acţiune atît de puternică, încît ar provoca schizofrenie. Indigenii aşezau aceste seminţe între idolii strămoşilor lor, rugîndu-se la ele.

In anul 1955 a apărut un articol, care consemna experienţe de psihiatrie extrem de interesante cu seminţe de Rivea. Astăzi, în S.U.A., se semnalează obiceiul drogării cu un extract hidroalcoolic din semînţele de Ipomoea violacea, specie mai puţin studiată decît Rivea corymbosa. In legătură cu compoziţia sa chimică au apărut cîteva lucrări, care indică prezenţa unor alcaloizi cu nucleu lizergic.

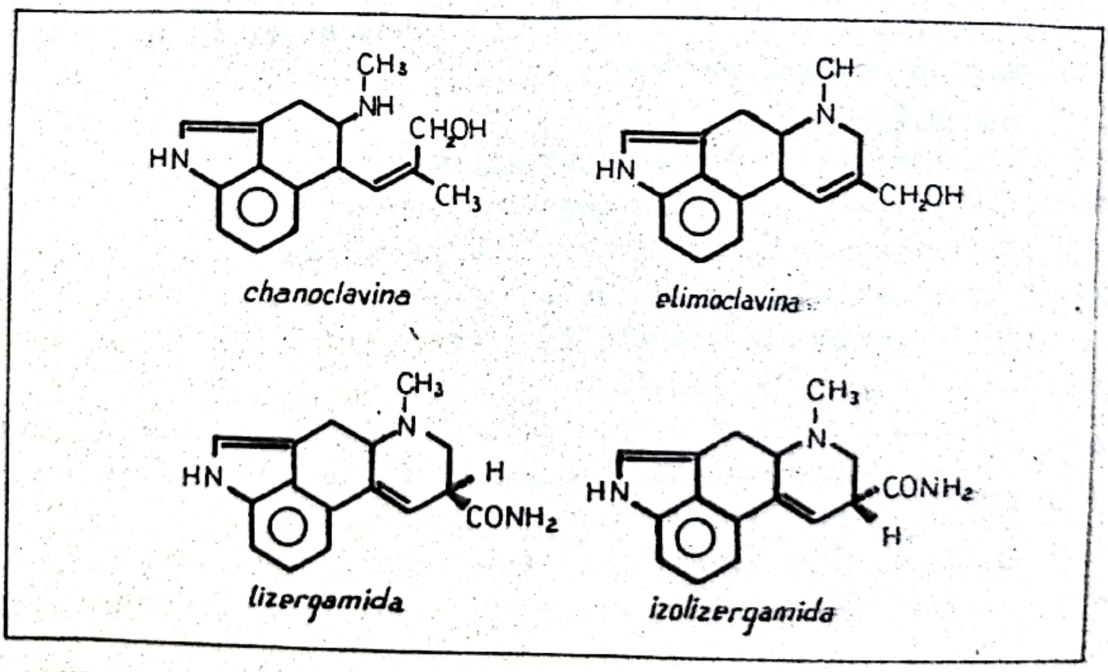
Hofmann a reuşit să izoleze mai mulţi compuşi chimici, din acest drog, cărora le este atribuită acţiunea halucinogenă: amida acidului D-lizergic, amida acidului D-izolizergic şi în cantităţi mai mici, chanoclavina, elimoclavina şi lizergol.

De remarcat ar fi faptul că toţi aceşti compuşi sînt, din punct de vedere structural, deosebit de asemănători scheletului de bază al alcaloizilor cornului de secară şi ISD 25, substanţă obţinută prin semisinteză de acelaşi Hofmann.

De asemeni, este interesantă înrudirea structurală existentă între principiile active ale drogului mexican Ololiuqui şi principiile psihotrope ale unui alt drog halucinogen, deja descris, Teonanacatl.

Psilocibina ca de altfel şi psilocina, principiile active ale drogului, divin Teonanacatl, sînt derivaţi indolici ca şi alcaloizii din cornul de secară şi Ololiuqui. Totodată, aceste substanţe prezintă şi o altă caracteristică comună, anume substituţia în poziţia 4 a sistemului indolic.

Hofmann şi colaboratorii (1959) au atras atenţia asupra unor posibile relaţii de dependenţă între aceste caracteristici structurale şi acţiunea psihotomimetică a acestor droguri.



La noi în ţară au fost efectuate studii fitochimice asupra seminţelor de Ipomoea violacea şi Ipomoea rubrocoerulea (E.Grigorescu şi colab. - 1973) cînd s-a putut constata prezenţa în seminţele luate în studiu a alcaloizilor chanoclavină, elimoclavină, izolizergamidei şi lizergamidei alături de saponozide sterolice, aminoacizi, fitosteroli şi gliceride.

Intoxicaţia provocată de ingerarea unor băuturi preparate prin macerarea seminţelor de Ipomoea, se caracterizează printr-o stare acută de veghe, împreună cu o deformare a percepţiei timpului, urmată de o euforie trează, liniştită, care durează cîteva ore.

HERBA VINCAE ROSEAE

Drogul este format din toate părţile plantei Catharanthus roseus (Vinca rosea) din familia Apocynaceae. Planta este originară din zonele tropicale ale Asiei şi Africii şi a fost aclimatizată şi în ţara noastră din seminţele aduse din R.D.Vietnam de delegaţia de farmacişti români care au studiat flora medicinală a Vietnamului (prof.G.Herman-prof.I.Ciulei).

Planta se prezintă ca un subarbust cu o înălţime de maximum 0,5 m, ramificat, cu baza foarte lemnoasă şi avînd frunze opuse, mari, de culoare roz violacee.

Compoziţia chimică.

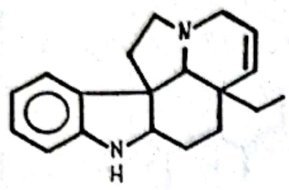
Din această specie au fost extraşi şi identificaţi circa 64 alcaloizi, însă nu toţi au importanţă terapeutică.

Dintre aceştia, majoritatea sînt alcaloizi monomeri, în timp ce aproximativ 20 se găsesc sub formă de dimeri.

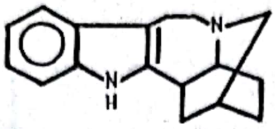
Toţi alcaloizii aparţin la 7 structuri de bază, aşa cum reiese din schema de pe pag.121.

Pînă la ora actuală, din punct de vedere terapeutic, cei mai importanţi sînt doi dintre aceşti alcaloizi: vincaleucoblastina şi leurocristina (respectiv vinblastina şi vincristina).

De fapt, structural, vincaleucoblastina poate fi socotită a fi formată din cuplarea altor doi alcaloizi, velbanamina şi



I

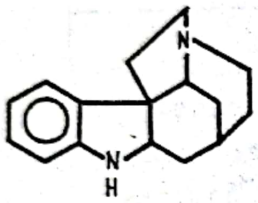


II

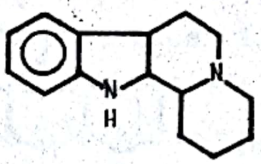
I SCHELET ASPIDOSPERMA
lochnericină
lochnerinină
vindolină
vindolinină
vindorozină

II SCHELET IBOGA.
catarantină

III SCHELET TIP STRYCHNOS
lochneridină
akuamină

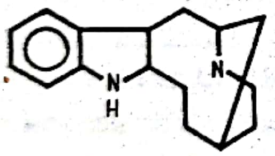


III

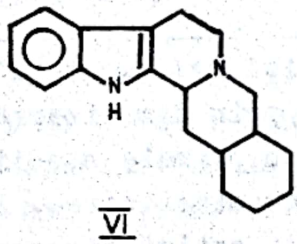


IV

IV SCHELET TIP LOCHNERINA
lochnerină
akuamicină



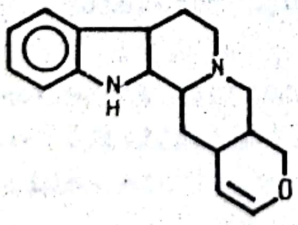
V



VI

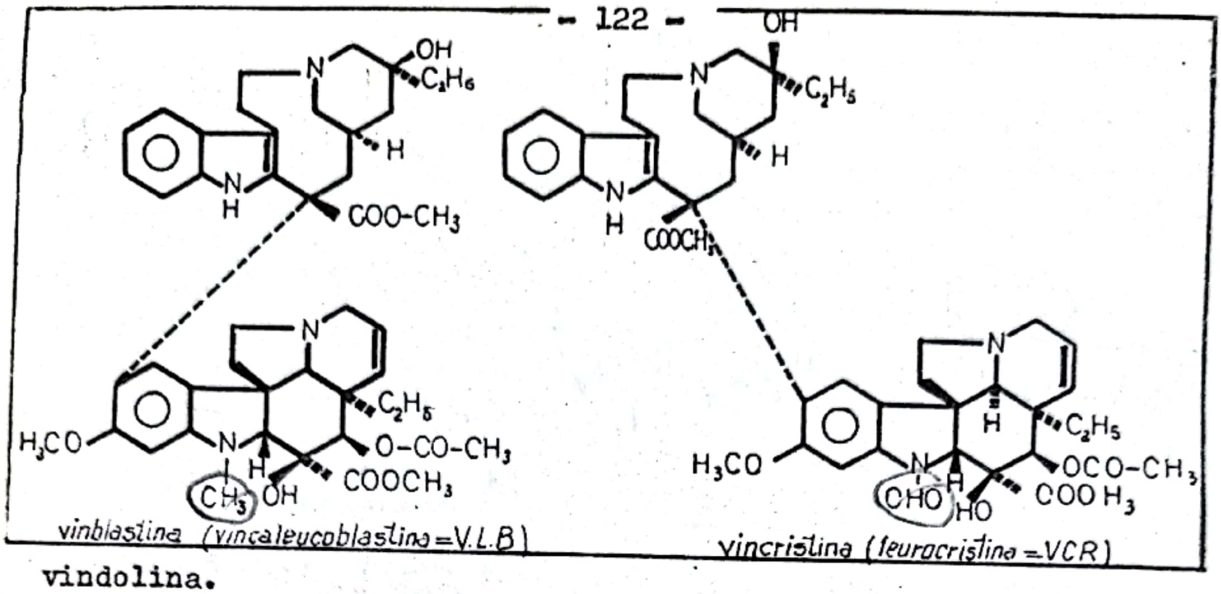
V SCHELET TIP PERICICLIVINA
periciclivină
periformilină
periviną
perozină

VI SCHELET YOHIMBINA
rezerpină
yohimbină

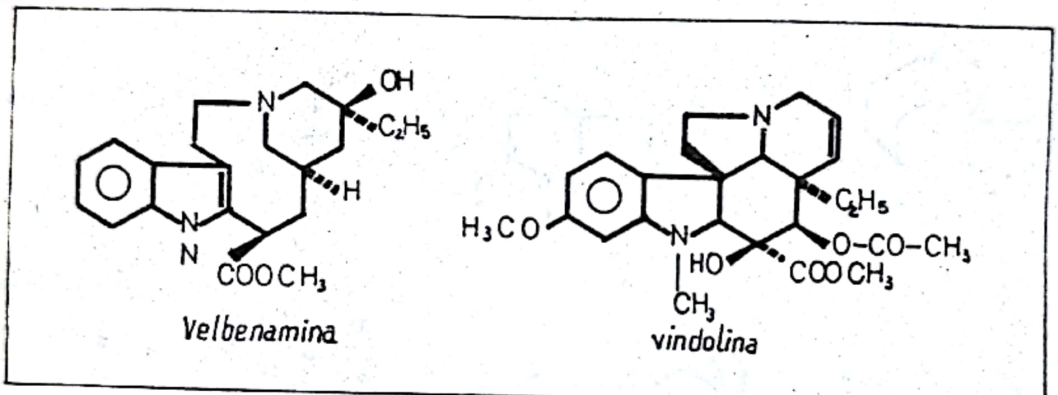


VII

VII SCHELET TIP TETRAHIDRO-ALSTONINA
ajmalicină
serpentină
alstonină
sitsirikină
dihidrositsirikină



vindolina.



Alcaloizii citostatici, reprezentaţi prin alcaloizi dimeri, iau naştere, biogenetic, prin dimerizarea alcaloizilor monomeri sintetizaţi de plantă în primele stadii de vegetaţie. Pe măsura maturizării se produce dimerizarea. Acest fapt este dovedit şi prin aceea, că cei mai activi citostatici, vincaleucoblastina şi leurocristina, provin din cuplarea celor doi monomeri citaţi mai sus.

Lucrări efectuate în ţara noastră, în vederea extragerii alcaloizilor oncolitici din planta aclimatizată, au arătat că cel mai bun mediu de extracţie îl constituie acidul sulfuric diluat (I.Ciulei - 1969).

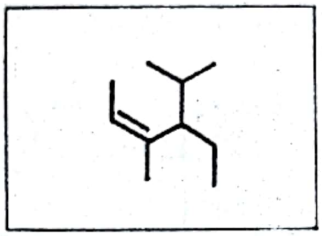
Ciulei şi Tarpo au izolat şi caracterizat din produsul aclimatizat la noi alstonina, ajmalicina şi lohnerina.

In ceea ce priveşte biogeneza acestor alcaloizi, precursorul lor s-a dovedit a fi triptofanul care, prin condensare

cu o unitate [C 10] dă naştere unei structuri cheie, care prin ciclizări în poziţii diferite poate conduce fie la monomeri de tip vindolină fie de tip catarantină.

Unitatea [C 10] cu care se face condensarea triptofanului poate apărea în trei variante în organismul vegetal, aşa după cum deja s-a arătat.

In cazul de faţă, condensarea se face cu varianta C.



Interrelaţiile biogenetice dintre diverşii alcaloizi din Catharanthus roseus sînt reprezentate în schema de pe pag.124.

Acţiune şi întrebuinţări.

Istoricul acestei plante este extrem de interesant pentru modalitatea cum o plantă din flora spontană, sau cu întrebuinţări în medicina populară, poate ajunge un medicament modern, pe baza studiului ştiinţific.

Prin anul 1955, cercetătorii de la casa americană de medicamente Elly Lili Company studiau acţiunea antidiabetică a unui drog popular din Madagascar. De asemenea, în Jamaica, părţile aeriene ale drogului se utilizau sub formă de infuzie, ca antidiabetic.

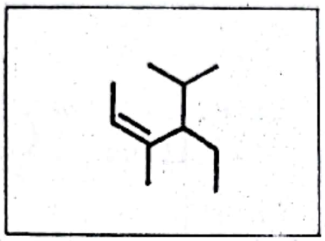
Spre surprinderea cercetătorilor însă şobolanii folosiţi în experienţe, mureau toţi de speticemie, înainte ca experimentul să se fi încheiat. Septicemia se datora unei specii de Pseudomonas care ajungea în circulaţia sanguină, prin intermediul extractelor vegetale, moartea animalelor nedatorîndu-se plantei, propriu-zis. La o cercetare mai atentă s-a constatat că, concomitent cu administrarea extractelor, scădea numărul globulelor albe, animalele devenind extrem de sensibile faţă de infecţia cu Pseudomonas.

S-a emis atunci ideea administrării extractelor într-o maladie în care numărul de leucocite este foarte crescut (leuce-

cu o unitate [C 10] dă naştere unei structuri cheie, care prin ciclizări în poziţii diferite poate conduce fie la monomeri de tip vindolină fie de tip catarantină.

Unitatea [C 10] cu care se face condensarea triptofanului poate apărea în trei variante în organismul vegetal, aşa după cum deja s-a arătat.

In cazul de faţă, condensarea se face cu varianta C.



Interrelaţiile biogenetice dintre diverşii alcaloizi din Catharanthus roseus sînt reprezentate în schema de pe pag.124.

Acţiune şi întrebuinţări.

Istoricul acestei plante este extrem de interesant pentru modalitatea cum o plantă din flora spontană, sau cu întrebuinţări în medicina populară, poate ajunge un medicament modern, pe baza studiului ştiinţific.

Prin anul 1955, cercetătorii de la casa americană de medicamente Elly Lili Company studiau acţiunea antidiabetică a unui drog popular din Madagascar. De asemenea, în Jamaica, părţile aeriene ale drogului se utilizau sub formă de infuzie, ca antidiabetic.

Spre surprinderea cercetătorilor însă şobolanii folosiţi în experienţe, mureau toţi de speticemie, înainte ca experimentul să se fi încheiat. Septicemia se datora unei specii de Pseudomonas care ajungea în circulaţia sanguină, prin intermediul extractelor vegetale, moartea animalelor nedatorîndu-se plantei, propriu-zis. La o cercetare mai atentă s-a constatat că, concomitent cu administrarea extractelor, scădea numărul globulelor albe, animalele devenind extrem de sensibile faţă de infecţia cu Pseudomonas.

S-a emis atunci ideea administrării extractelor într-o maladie în care numărul de leucocite este foarte crescut (leuce-

INTERRELATII BIOGENETICE INTRE ALCALOIZII DIN CATHARANTHUS.

Scanned with OKEN Scanner

mie) şi s-a constatat aceeaşi reducere a numărului leucocitelor.

Leucopenia este legată de fracţiunea alcaloidică iar modul de acţiune asemănător celui al colchicinei. Blochează stadiile postmetafazice în diviziunea nucleului, probabil prin interferarea reacţiilor ce leagă metabolismul acidului glutamic de ciclul lui Krebs şi sinteza ureei.

Mai precis, aceşti alcaloizi par a interveni în sinteza ARN şi AIN, în sensul inhibării sintezei nucleului purinic şi, prin aceasta, împiedică formarea leucocitelor la nivelul măduvei osoase.

Vincristina se administrează în leucemii, în timp ce vinblastina este aplicată în boala lui Hodgkin, sub formă de soluţie injectabilă, intravenos.

De asemeni, se administrează în limfopatii maligne, reticulo-sarcom, cancer mamar, cancer bronhopulmonar.

Se mai recomandă atunci cînd citostaticele alchilante sînt ineficace. Preparatele pe bază de alcaloizi puri trebuie administrate cu atenţie pentru că dau şi efecte secundare.

Astăzi se ştie că doar patru dintre alcaloizii descoperiţi în Vinca rosea posedă activitate oncolitică, şi anume:

- vincaleucoblastina,
- leurocristina,
- leurozina,
- leurozidina.

In ultima vreme, pentru unii alcaloizi, s-a pus în evidenţă şi o activitate hipoglicemiantă ceea ce indică, că drogul, în medicina populară malgaşă sau jamaicană era utilizat pe baza unor observaţii corecte, acţiunea antidiabetică avînd un suport ştiinţific.

Alcaloizii cu activitate hipoglicemiantă, dovedită experimental, sînt:

- catarantina,
- leurozina,
- lohnerina,
- tetrahidroalstonina,
- vindolina,
- vindolinina.

SEMEN PHYSOSTIGMAE
Physostigmae semen
Faba calabaricae.

Sînt seminţele plantei Physostigma venenosum, din familia Leguminosae-Papilionaceae, denumită încă şi viţa africană. Planta este originară, aşa cum arată şi denumirea, din Africa Occidentală de-a lungul Golfului Guineei, între Nigeria şi Gabon.

Planta este o liană, ce poate atinge o lungime de pînă la 15 m.

In Africa, în regiunile de baştină, era utilizată ca toxic ordalic, în scopuri justiţiare, în aşa numitele "hotărîri divine".

Presupusului vinovat i se administra un macerat sau o cocă preparată din seminţe de Physostigma (o sămînţă era suficientă pentru a provoca moartea unui adult), după care, sfatul tribului aştepta efectul. Dacă acuzatul murea, însemna că a fost vinovat, dacă rămînea în viaţă, era nevinovat.

Oricît de iraţională ar părea o astfel de judecată, ea se bazează pe o apreciere sigură a posibilităţilor drogului şi pe o cunoaştere fină a psihologiei vinovatului.

In tegumentul seminţelor de Physostigma se găseşte o substanţă cu proprietăţi emetice.

Băştinaşii cunosc puterea acestor seminţe şi cred orbeşte în faptul că acestea îl ucid doar pe cel vinovat. In consecinţă, vinovatul înghite cu reticenţă preparatul, iar acesta, ajungînd la intervale mari în stomac, eliberează alcaloizii, care se resorb, în timp, ducînd la moartea individului.

Nevinovatul însă, cu conştiinţa împăcată, va ingera fără reţinere cantitatea de preparat ce i-a fost rezervată, astfel încît, în stomac se ajunge în scurt timp la o concentraţie ridicată din emeticul existent în tegument, care provoacă evacuarea conţinutului stomacal şi eliminarea deci a toxicului.

Scanned with OKEN Scanner

Acest gen de justiţie mai este şi astăzi aplicat de diverse triburi din Africa.

Astfel, în 1959, presa occidentală relata asupra unei astfel de judecăţi în masă în cadrul unui trib din regiunea Kasai (Congo) căreia i-au căzut victimă 226 de persoane.

Depistarea aplicării unor astfel de metode justiţiare se face greu şi datorită faptului, că în cazul decesului, cadavrul acuzatului este ars (Steinegger-Hänsel - 1968).

Seminţele, în sine, sînt privite ca o divinitate, locurile unde cresc fiind păzite cu străşnicie, iar dacă apar spontan, în locuri nepăzite, se smulg, pentru a nu duce pe cineva în ispită. Seminţele se recoltează de oameni care nu au decît această ocupaţie şi sînt păstrate de şeful tribului, care le administrează cu mare chibzuinţă.

In fiecare an, odată cu ieşirea noii recolte, seminţele rămase din stocul de anul trecut se aruncă în rîurile din apropierea reşedinţei tribului. Aceasta înseamnă că dincolo de credinţa mistică a masei de ignoranţi a tribului există persoane care, pe baza experienţei milenare, cunosc cu precizie proprietăţile drogurilor şi pot astfel să păzească cu sfinţenie regulile de utilizare ale acestora.

Caractere macroscopice.

Se prezintă sub formă de seminţe alungite, ovale, mai rotunjite la capete, uşor reniforme şi puţin turtite.

Pe una din margini prezintă un şanţ negru, cu marginile răsfrînte, de culoare roşie, care este hilul.

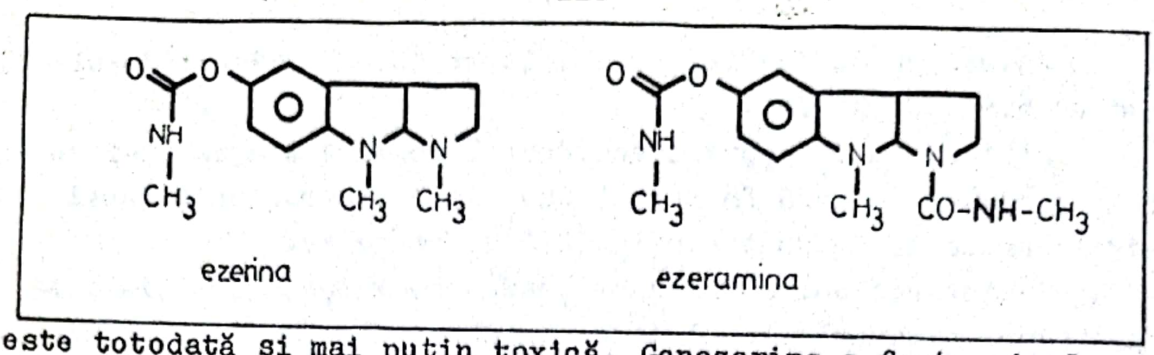
Sînt lungi de aproximativ 3-3,5 cm şi au o culoare brun-şocolat.

Au un gust slab, iar mirosul lipseşte.

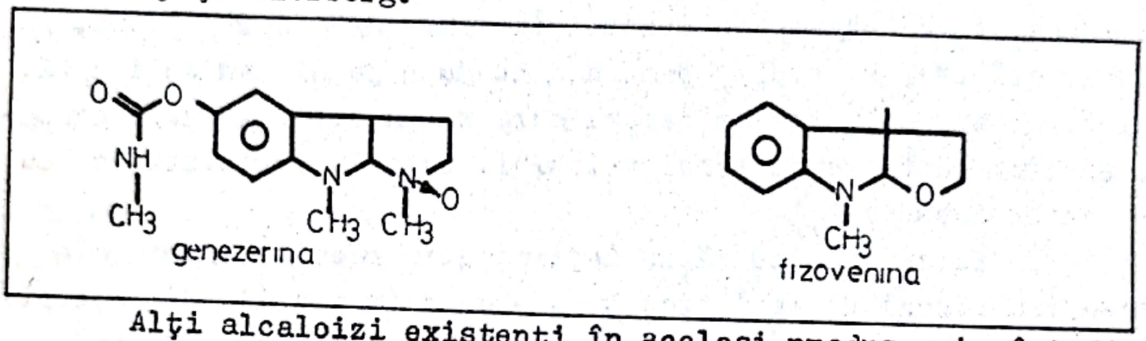
Compoziţia chimică.

Alcaloidul principal este ezerina sau fizostigmina, totalul alcaloidic constituind 0,1-0,4% din compoziţia chimică a produsului.

O structură asemănătoare cu ezerina o posedă ezeramina, care are şi proprietăţi oarecum apropiate, ca şi genezerina care



este totodată şi mai puţin toxică. Genezerina a fost primul genalcaloid descoperit în 1915, în seminţele descrise, de către Polonovsky şi Nitzberg.



Alţi alcaloizi existenţi în acelaşi produs mai sînt fizovenina, ezeridina, izofizostigmina, calabarina.

Mai conţine ulei volatil, ulei gras sub formă de gliceride ale acizilor behenic, palmitic, stearic, oleic, stigmasterol şi mult amidon.

Acţiune şi întrebuinţări.

Fizostigmina este un parasimpaticomimetic. Prezintă acţiune antagonistă atropinei (provoacă miază), măreşte secreţiile, activează peristaltismul intestinal, produce vasoconstricţia bronhiilor.

Datorită acestor proprietăţi, fizostigmina se foloseşte ca miotic în oftalmologie, de asemeni datorită scăderii presiunii intraoculare provocate, se administrează în glaucom.

Stimulînd peristaltismul intestinal, se utilizează în atonie intestinală postoperatorie, iar în atonie musculară se administrează datorită acţiunii tonic musculare.

Această din urmă acţiune se explică în modul următor: prin excitarea nervilor motori se formează acetilcolină, care, prin intermediul sinapsei terminale provoacă contracţia musculară.

Această acetilcolină formată în urma impulsurilor nervoa-

se la nivelul sinapselor este scindată, de către enzima colinesteraza, în acid acetic şi colină, colină care este de aproximativ o mie de ori mai puţin activă decît acetilcolina.

Dacă colinesteraza este inhibată, cantităţile de acetilcolină formate în cursul a mai multor impulsuri nervoase se adiţionează, iar datorită creşterii concentraţiei de acetilcolină, apar contracţii musculare prelungite.

Fizostigmina este un inhibitor de colinesterază.

Fizostigmina provoacă şi contracţia bronhiilor, crescînd secreţiile tuturor glandelor, acţiune care ţine, ca şi mioza, de gruparea $-O-CO-NH-CH_3$.

Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu carbolinic.

HERBA PASSIFLORAE
Passiflorae herba

Este un produs de import constituit din părţile aeriene ale lianei americane Passiflora incarnata L., din familia Passifloraceae.

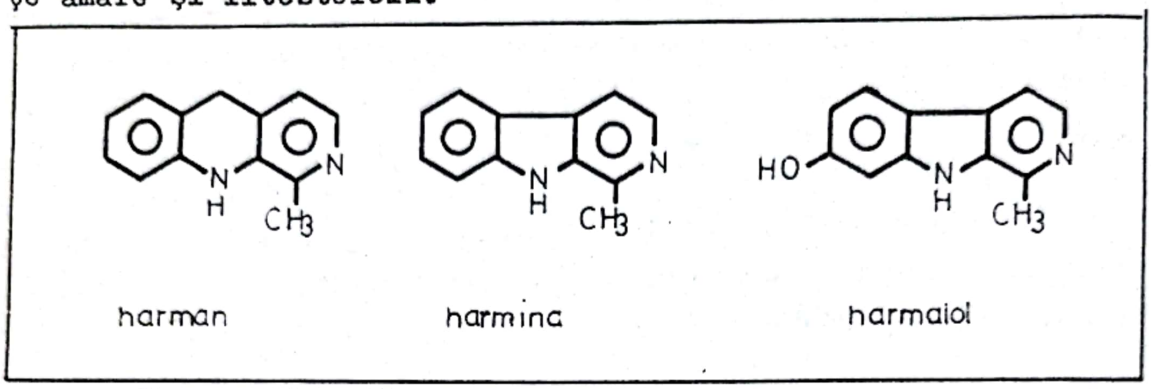
Se prezintă sub formă de fragmente alcătuite din ramurile subţiri ale unei plante urcătoare, cu o scoarţă verde-cenuşie, striate longitudinal.

Frunzele sale, dispuse altern, sînt lung peţiolate, profund trilobate, uneori cordate la bază. La subţioara frunzelor sînt dispuşi cîrcei.

Florile solitare sînt mari, cu un diametru de 4–5 cm, cu o formă deosebită. Ele sînt protejate la bază de 3 bractee papiloase şi sînt alcătuite dintr-un caliciu format din 5 sepale verzui, o corolă din 5 petale albe şi o dublă coronulă din filamente purpurii mai lungi decît petalele. Staminele în număr de 5, posedă antere mari de culoare portocalie. Gineceul este format dintr-un ovar unilocular, stil şi stigmat trilobat.

Compoziţia chimică.

Conţine derivaţi carbolinici ca harmanul, harmina şi harmalolul. De asemenea, mai conţine derivaţi flavonici, substanţe amare şi fitosteroli.



Este utilizată pentru proprietăţile sale sedative şi antispastice, avînd o acţiune depresivă asupra muşchilor netezi. Are o acţiune antagonistă pilocarpinei putînd potenţa, totodată, acţiunea papaverinei.

Este utilizată în tratamentul unor stări de insomnie şi anxietate, în nevralgii, pentru calmarea spasmelor (colite, gastrite), sub formă de tinctură sau infuzie.

Intră în compoziţia preparatului Pasinal, sub formă de extract.

x

x x

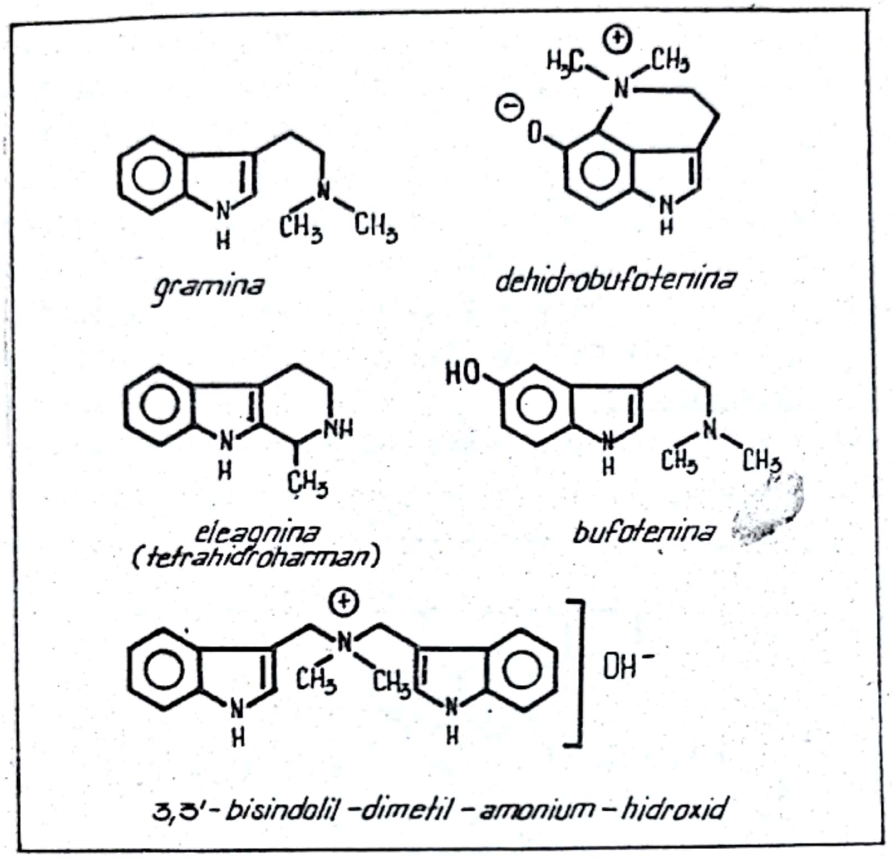
In ultimii ani, pornind de la droguri utilizate în diverse zone ale globului, în medicina empirică, s-a ajuns prin studii sistematice la descoperirea unor substanţe naturale, deosebit de importante pentru terapeutica modernă.

Astfel, în 1972, Ghosal şi colaboratorii izolează din florile unei Gramineae, Arundo donax, alcaloizi indolici, curarimimetici, cu efect antiacetilcolinic marcat.

Drogul era utilizat ca stimulent uterin.

Alcaloizii izolaţi provoacă de asemeni şi o eliberare de histamină.

Scanned with OKEN Scanner



HERBA VINCAE MINORIS

Vincae minoris herba

Produsul este constituit din părţile aeriene şi rizomii plantei Vinca minor L. din familia Apocynaceae, denumită popular saschiu, sascău sau brăbănoc..

Este răspîndită şi în flora spontană a ţării noastre.

Se recoltează mai tot timpul anului, însă în timpul înfloririi se distinge cel mai bine de plantele înconjurătoare. Este mai bine să se taie decît să se smulgă, cînd se reface foarte greu. Se usucă rapid la 50–60°, în strat subţire şi întorcîndu-le

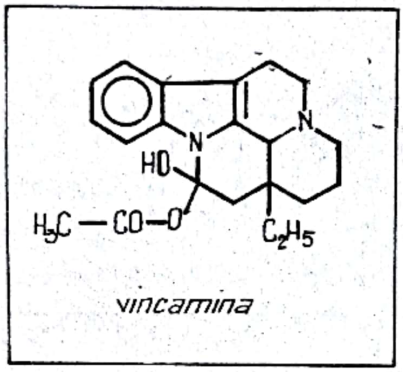
des.

Este o plantă perenă, tîrîtoare, avînd ramuri ascendente, florifere, prevăzute cu frunze ovate, coriace, lucioase, pieloase, glabre, dispuse opus. Au o culoare verde-închis pe care şi-o păstrează şi în timpul iernii, fiind persistente.

Florile sînt dispuse solitar la subţioara frunzelor, la capătul unui pedicel ce depăşeşte frunzele. Alcătuite pe tipul 5, sînt prevăzute cu 5 petale albastre, unite la bază şi dînd întregii flori un aspect helicoidal.

Compoziţia chimică.

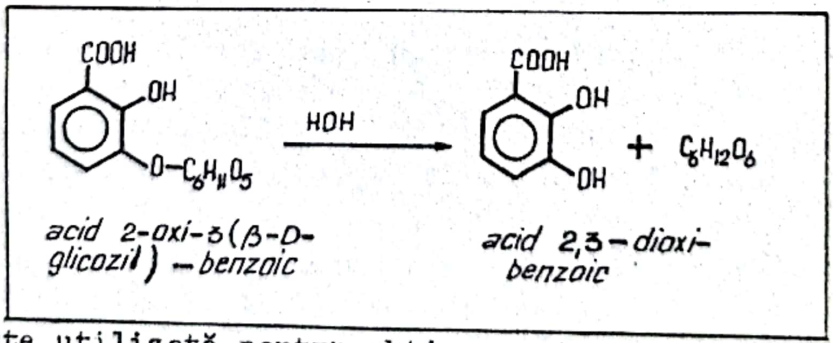
Conţine alcaloizi cu nucleu carbolinic, compusul principal fiind vincamina.



vincamina

Au mai fost izolaţi izovincamina, vincina, vincaminorina, pervincina, rezerpina etc.

Mai conţine un glicozid cu nucleu aromatic alcătuit din acid 2-oxi-3-(β-D-glicozil)-benzoic, precum şi acid ursolic, carotină, pectine.



acid 2-oxi-3(β-D-glicozil)-benzoic

acid 2,3-dioxi-benzoic

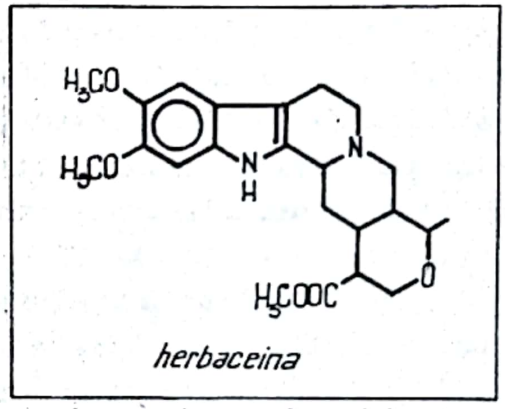
Este utilizată pentru obţinerea industrială a alcaloidului vincamina, ce constituie principiul activ al multor specialităţi farmaceutice actuale. Posedă o bună acţiune hipotensivă,

fără însă a produce şi efecte secundare.

In medicina populară europeană, Herba Vincae minoris se foloseşte ca hipotensiv, vomitiv, antigalactagog şi astringent.

Acţiunea sa farmacodinamică a fost bine pusă în evidenţă de prof.F.N.Mihăescu (1957) pe planta recoltată din ţara noastră. Pe baza acestor cercetări ţara noastră a exportat cantităţi însemnate de Herba Vincae, dar în urma epuizării fondului natural, astăzi se întreprinde o acţiune susţinută pentru trecerea sa în cultură şi obţinerea alcaloidului pur în unităţile industriei noastre de medicamente.

O altă specie, cu proprietăţi terapeutice asemănătoare, este Vinca herbacea, din care prof.I.Ciulei şi dr.E.Tarpo au extras un număr mare de alcaloizi cu nucleu indolic, dintre care a fost descrisă mai pe larg herbaceina.



herbaceina

Ca şi vincamina este un bun hipotensiv.

RADIX RAUWOLFIAE
Rauwolfiae radix

Produs constituit din rădăcinile plantei Rauwolfia serpentina şi a altor specii de Rauwolfia, aparţinînd familiei Apocynaceae.

Este un drog cunoscut din cele mai vechi timpuri în India şi Insulele Indoneziei, pentru proprietăţile sale hipotensive şi sedative, sub numele de "Sarpagandha". In medicina populară circulă sub forma unor amulete sculptate, însoţite de cîteva mătănii,

despre care se spune că sînt bune împotriva muşcăturilor de şarpe.

In Europa a fost cunoscută mult mai tîrziu, abia în secolul al XVI-lea, cînd a fost adusă de potrughezul Garcia da Orta, sub denumirea de "poa da cobra". Mai tîrziu ea a fost identificată de botanistul Charles Plumier şi între speciile americane, dîndu-i numele naturalistului Leonard Rauwolf.

Se spune, că Mahathma Gandhi bea în fiecare seară un ceai sedativ care conţinea şi rădăcină de Rauwolfia.

Răspîndirea.

Rauwolfia serpentina este originară din regiunile sudice ale Asiei (India, Vietnam, Birmania, Laos, Cambodgia, Tailanda, Bangladesh,Shri-Lanka),precum şi din Insulele Indoneziei şi Arhipelagul Filipinelor. Ea se cultivă acum, datorită importanţei pe care a căpătat-o şi în alte regiuni ale globului.

Din cauza cerinţelor mari, au fost cercetate şi alte specii de Rauwolfia, astăzi fiind folosite, în aceleaşi scopuri, speciile Rauwolfia vomitoria, originară din Zair şi cultivată în multe părţi ale Africii, ca şi Rauwolfia canescens din America Centrală.

In total se cunosc 154 specii de Rauwolfia (Rauwolfia tetraphylla, Rauwolfia heterophylla, Rauwolfia cambodgiana,Rauwolfia chinensis, Rauwolfia cubana, Rauwolfia natalensis, Rauwolfia paraensis, Rauwolfia sumatrana etc.) răspîndite în Asia,Africa şi America.

Recoltarea.

Se dezgroapă cît mai complet sistemul radicular compus dintr-un scurt rizom şi rădăcini lungi, torsionate, de unde provine şi numele de serpentina. Se scutură de pămînt, se spală şi se usucă. Cînd rădăcinile sînt foarte groase, ca la Rauwolfia vomitoria, se despică longitudinal. Cînd partea aeriană a plantelor arborescente este bine dezvoltată se recoltează şi scoarţa de pe tulpini.

Caractere macroscopice.

Se prezintă sub formă de fragmente cilindrice sau conice, îndoite sau răsucite, aspect ce se observă mai bine la bucăţile

lungi. Pe suprafaţa scoarţei se observă numeroase striuri fine şi crăpături longitudinale, iar dacă fragmentul este mai gros şi crăpături transversale.

In comerţ există de obicei fragmente lungi de 8-15 cm şi groase de 0,5-2 cm.

Culoarea este galben cenuşie pînă la brun deschis la suprafaţă, iar la interior alb gălbuie. Se exfoliază uşor.

Posedă un gust amar, iar mirosul lipseşte.

Caractere microscopice.

Intr-o secţiune transversală se poate observa, la exterior, un suber stratificat datorită alternanţei unor rînduri de celule mici şi mari. Restul scoarţei, relativ reduse ca dimensiuni, este formată dintr-un parenchim cortical străbătut de raze medulare dese, mono sau biseriate şi care mai conţine mici cristale prismatice rare sau aglomerate, mult amidon, precum şi celule secretoare care se colorează în galben cu soluţia Lugol.

Zona de lemn este bine dezvoltată, cu vase mici, înconjurată de parenchim lemnos şi fibre sclerificate şi străbătută de aceleaşi numeroase raze medulare, care spre centru sînt şi ele sclerificate. In tot lemnul se observă zone de creştere, prin alternanţa unor porţiuni de parenchim lemnos mai sclerificat şi mai puţin sclerificat.

Rizomul mai posedă, în plus, şi un periciclu sclerificat, iar în jurul măduvei un liber perimedular.

Fibrele de lemn sînt caracteristice (caracter de familie) de formă neregulată şi de dimensiuni diferite.

Compoziţia chimică.

Principiile active ale produsului sînt constituite din alcaloizi cu nucleu carbolinic în proporţie de 0,8-1,3%.

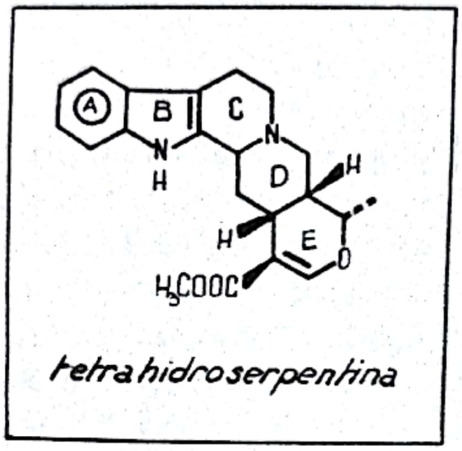
După structură, alcaloizii din Rauwolfia se împart în cinci grupe:

I. baze terţiare indolice,
II. baze terţiare indolinice,
III. baze cuaternare de anhidronium,
IV. baze izochinoleinice şi morfinanice,
V. baze cu structură chimică nedefinită.

I. Baze terţiare indolice.

In această grupă sînt cuprinşi acei alcaloizi al căror atom de azot carbolinic este trivalent, iar după Hofmann prezintă o valoare pK = 6-7,5. Izolaţi în stare pură sînt cristalizaţi, incolori, cu bazicitate redusă. La rîndul lor şi ei se împart în patru subgrupe.

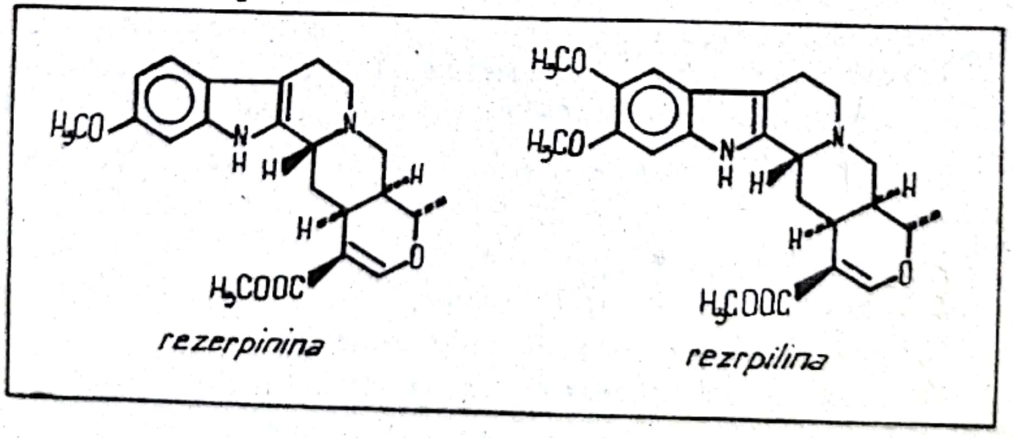
1. Alcaloizi de tip tetrahidro-serpentină.



tetrahidroserpentina

Formal, aceşti alcaloizi derivă din bazele cuaternare de anhidronium prin hidrogenare. Subgrupa cuprinde un număr mare de alcaloizi care diferă, între ei, prin substituirea unuia sau a doi radicali metoxi la atomii de carbon 10 şi 11, prin stereoizomeria ciclurilor D şi E, precum şi prin poziţia, în spaţiu, a atomilor de hidrogen de la carbonii C-15 şi C-20.

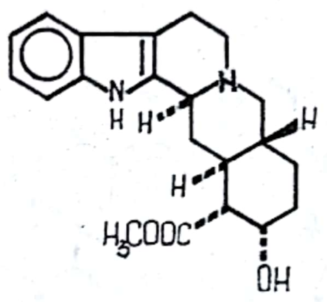
Mai fac parte din această grupă şi următorii alcaloizi: ajmalicina, δ-iohimbina, raubazina, heterofilina, rezerpinina, raubazinina, rezerpilina.



rezerpinina rezrpilina

2. <u>Alcaloizi de tip iohimbină</u>.

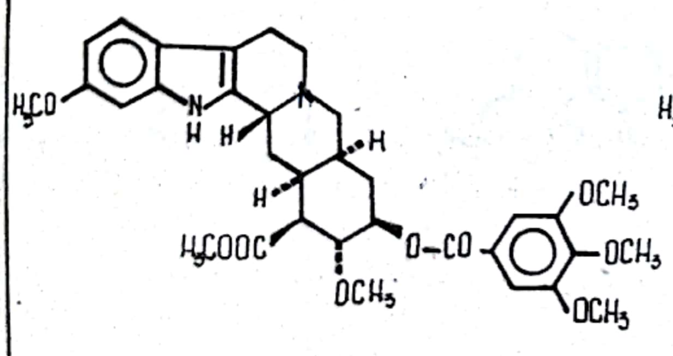
Derivaţii acestui tip de baze indolice prezintă o structură parţial hidrogenată de benz-indolo-(2,3)-chinazolizină, care conţine o funcţie carboxil la C 16. Din aceeaşi subgrupă mai fac parte: corinantina, α-iohimbina, alo-iohimbina, izorauhimbina, γ-iohimbina.



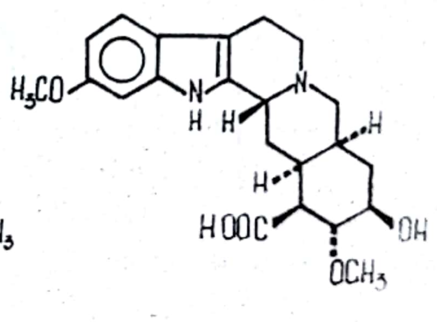
iohimbina

3. <u>Alcaloizi de tip rezerpină</u>.

Din această subgrupă face parte alcaloidul cu activitatea farmacodinamică cea mai importantă, dintre alcaloizii rădăcinii de Rauwolfia. Alcaloizii subgrupei 3 diferă de iohimbină prin prezenţa unui oxidril la atomul de carbon C 18, care poate fi metoxilat sau esterificat cu diferiţi acizi. De asemenea, toţi reprezentanţii posedă un radical metoxi la C 11.



rezerpina



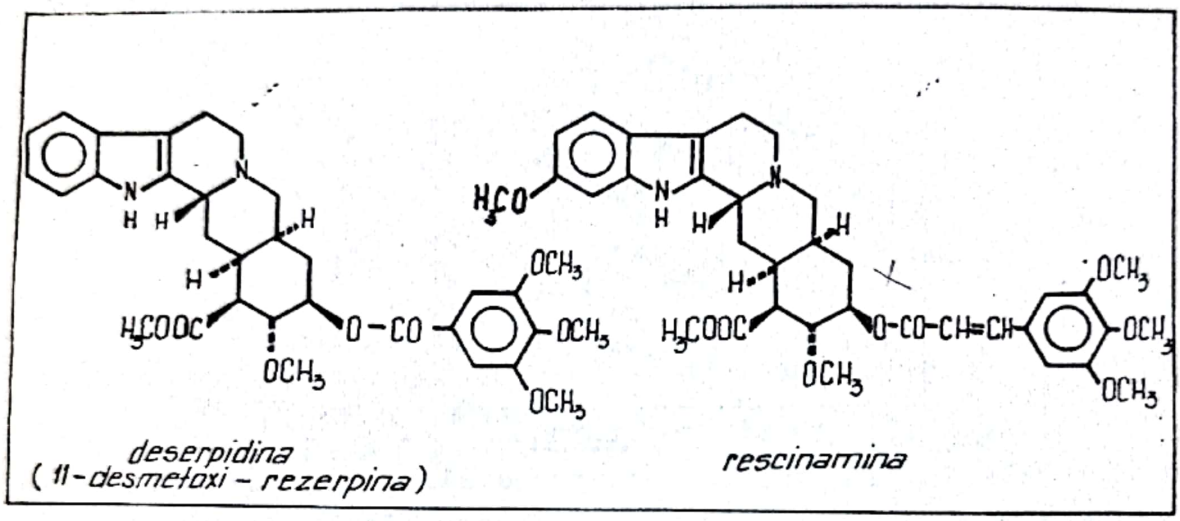
acid rezerpinic

Rezerpina este un derivat al acidului rezerpinic, adică 18-(3,4,5-trimetoxi-benzoil)-rezerpatul de metil. Ea a fost izo-

Scanned with OKEN Scanner

lată în 1952 de Müller, Schlittler și Bein iar apoi identificată în numeroase alte specii de Rauwolfia, ca și în specii de Alstonia, Tonduzia, Vallesia, Vinca.

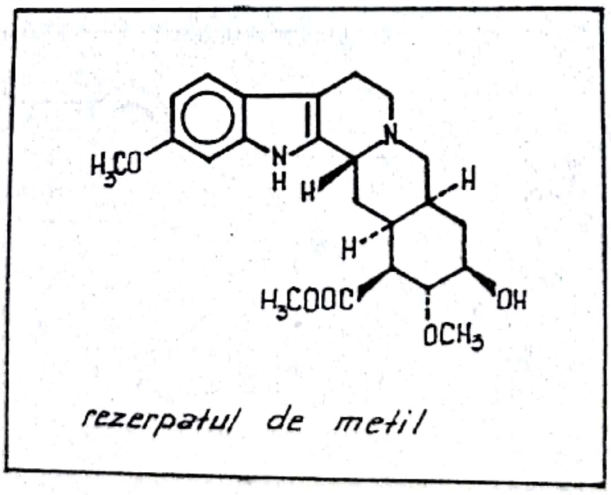
Prin pierderea radicalului metoxi de la C 11 dă naștere unui alt alcaloid, prezent în rădăcina de Rauwolfia, deserpidina, iar prin înlocuirea acidului trimetoxi-galic cu acid trimetoxicinamic conduce la rescinamină.



deserpidina
(11-desmetoxi - rezerpina)

rescinamina

Rezerpatul de metil, izolat din Radix Rauwolfiae de Hofmann în 1954, este considerat ca alcaloidul original al întregii serii, cu alte cuvinte precursorul biogenetic imediat.



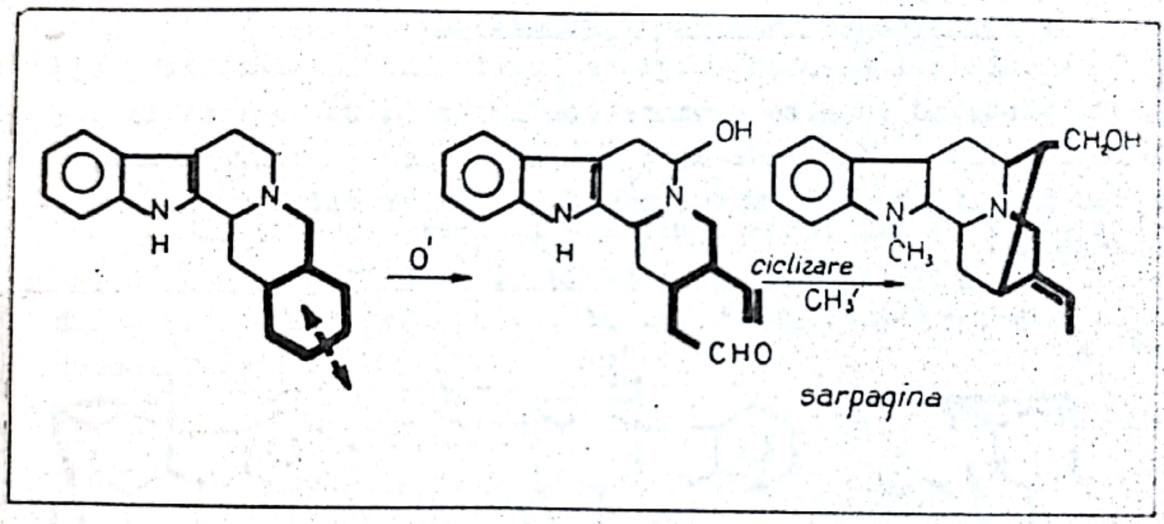
rezerpatul de metil

El a fost luat drept model pentru obținerea unui număr de derivați de semisinteză, prin esterificarea cu diverși acizi

organici, alţii decît acidul trimetoxi-benzoic sau trimetoxi-cinamic. De asemenea, oxidrilul de la C 18 a fost esterificat cu alcoolul metilic.

4. Alcaloizi de tip sarpagină.

Denumirea alcaloidului principal din această subgrupă provine din vechea denumire sanscrită a plantei, "Sarpagandha". Sarpagina provine din nucleul iohimbanic prin introducerea unui oxidril la C 5, ceea ce facilitează reacţia cu restul acetaldehidic rezultat în urma deschiderii ciclului E. Restul metilenic, de la C 16, se cuplează cu carbonul din 5 şi se formează astfel un ciclu E, heterociclic, sudat deopotrivă de ciclurile C şi D. Concomitent are loc metilarea azotului indolic.



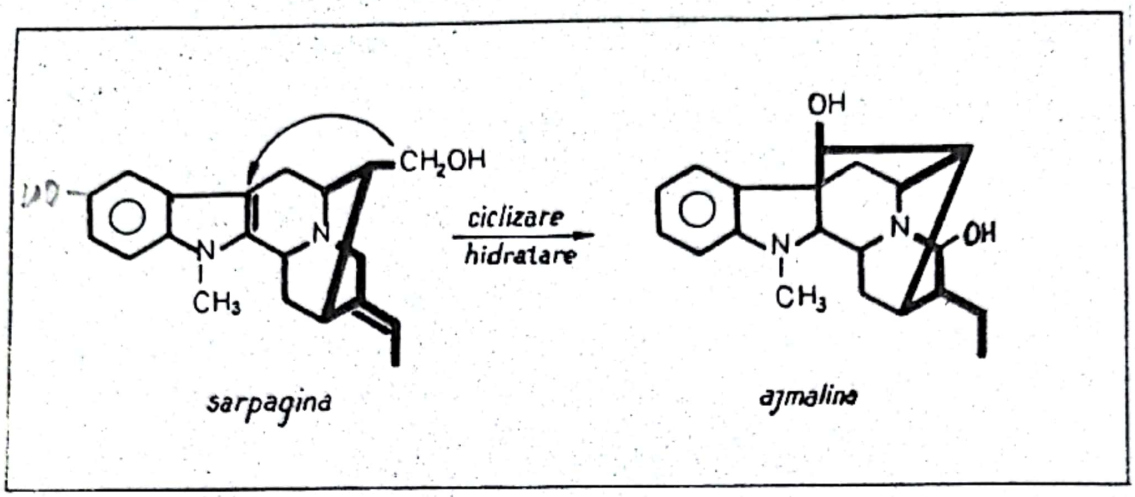
II. Baze terţiare indolinice.

Alcaloizii din Radix Rauwolfiae, consideraţi drept baze indolinice, se evidenţiază prin caracterul lor saturat. Restul indolic aparţinînd nucleului carbolinic este parţial hidrogenat, de unde rezultă structura indolinică.

Această grupă este formată din alcaloizi cu reacţie slabă, sau moderat, alcalină, care se împart, după structură, în două subgrupe.

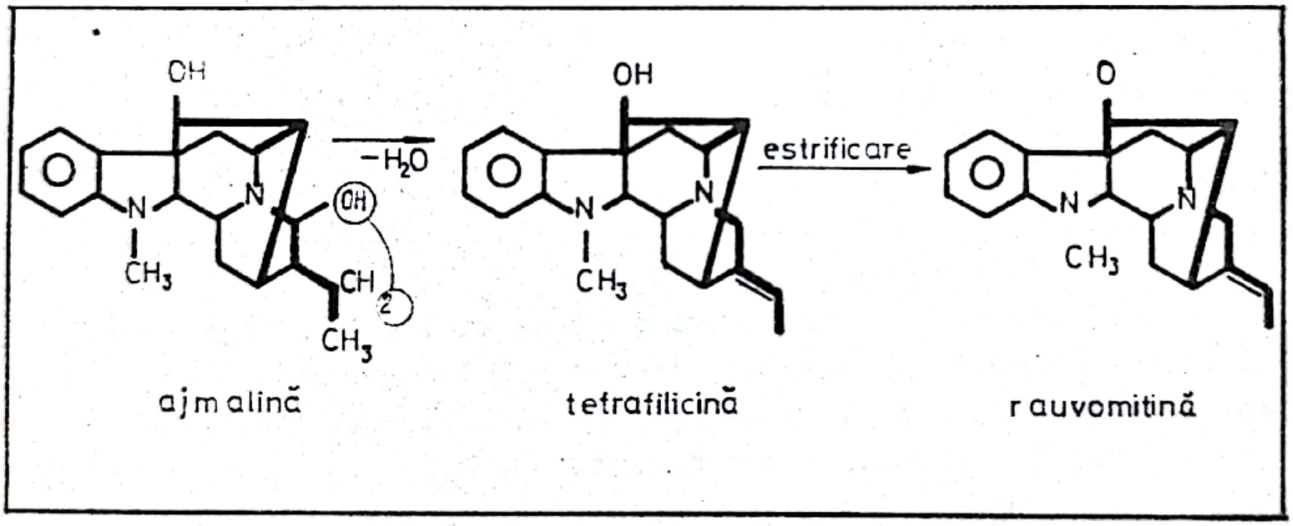
1. Alcaloizi de tip ajmalină.

Ajmalina sau rauwolfina, provine structural din sarpagină prin cuplarea radicalului metilol, de la C 5, cu carbonul din C 7. Se formează, în felul acesta, un al şaselea ciclu, ciclul F.



2. Alcaloizi de tip anhidroajmalină.

Alcaloizii acestei subgrupe provin din deshidratarea ajmalinei, păstrînd cu alte cuvinte configuraţia sarpaginei la ciclul D. Ei sînt în număr de doi: tetrafilicina şi rauvomitina, după cum oxidrilul de la C 7 este sau nu esterificat cu acid trimetoxi-galic.



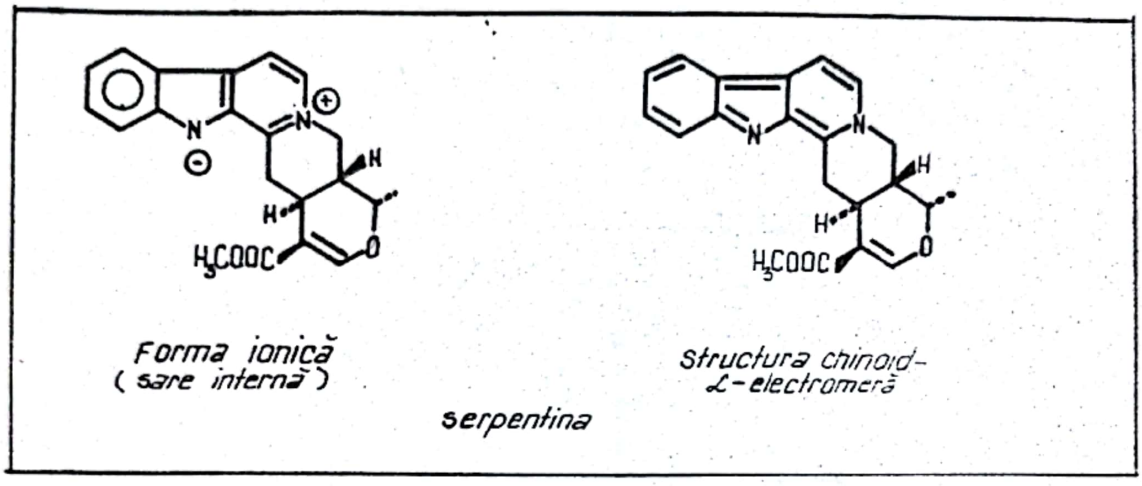
III. Baze cuaternare de anhidronium.

Sînt substanţe cristaline, puternic colorate în galben, din cauza cromogenului format din sistemul de duble legături conjugate, existent în nucleul carbolinic. Ele se caracterizează ca baze tari, cu valori pK = 10-11, după Hofmann.

Nucleul de bază al acestei grupe de alcaloizi este format din tetrahidro-pirano-indolidin-(2,3)-chinazolizidina.

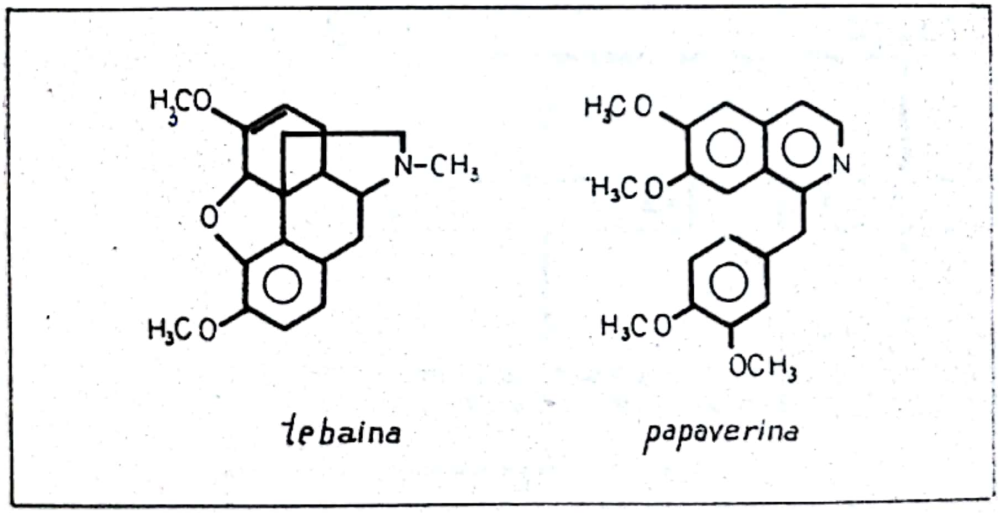
Sînt incluşi în această grupă serpentina şi izomerii săi, serpentinina şi alstonina.

Serpentina este o bază cuaternară de amoniu şi se poate prezenta în două forme tautomere, după cum urmează:



IV. Baze izochinoleinice şi morfinanice.

In această grupă sînt incluşi alcaloizi cu structură izochinoleinică ca tebaina şi papaverina, caracteristici opiului din care au fost izolaţi mai întîi, descoperindu-se apoi şi în Rauwolfia.



V. Baze cu structură chimică nedefinită.

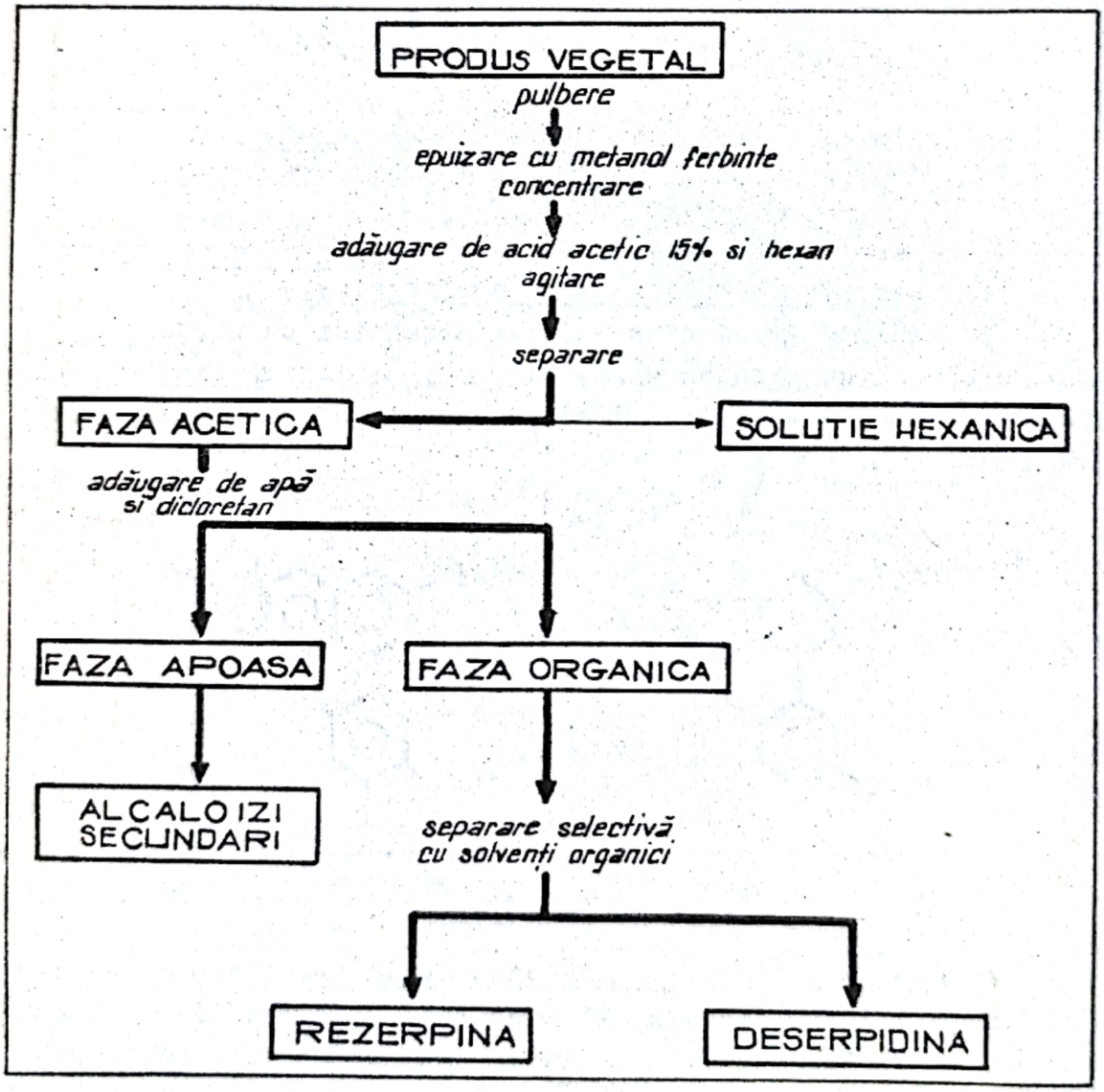
In afară de cei enunţaţi pînă aici, în rădăcina de Rauwolfia mai sînt şi alţi alcaloizi, ca ajmalinina, candrina, serpacrina, dar a căror structură chimică nu a fost încă determinată cu precizie. Pe măsură ce structura acestor alcaloizi va fi

stabilită, vor fi incluşi într-una din cele patru grupe de mai sus.

In afara alcaloizilor, din rădăcina de Rauwolfia au mai fost izolaţi şi alţi componenţi ca: oximetilantrachinone, acid oleic, acid fumaric, diferite oze, rezine, β -sitosterol, stigmasterol denumit încă şi "serpasterol".

Prepararea alcaloizilor din Rauwolfia.

Se utilizează extracţia cu solvenţi polari conform schemei de mai jos.



O altă metodă de preparare prevede trecerea extractului alcaloidic peste o coloană de Celit. Coloana cromatografică are o distribuţie caracteristică fiind alcătuită din elemente impregnate cu diferite soluţii tampon, constituind în felul acesta un gradient de pH (vezi fig.5).

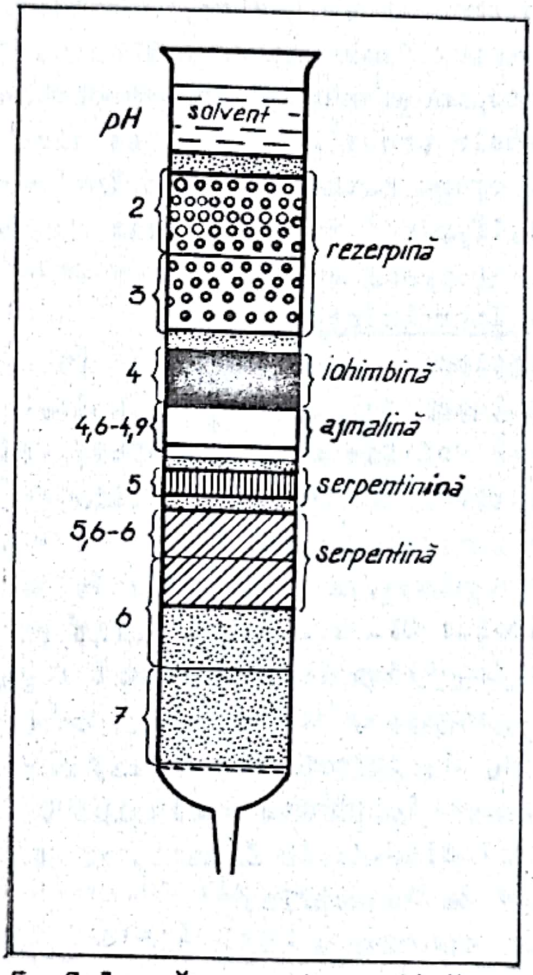


Fig.5. Coloană cromatografică pentru separarea alcaloizilor din Rauwolfia.

Elementele sînt dispuse în ordine crescătoare de pH în direcţia de eluare. In felul acesta, la eluarea coloanei cu un solvent adecvat, are loc separarea diferiţilor alcaloizi din extract în funcţie de pH aşa cum se poate vedea din fig.5.

Identificarea.

Rezerpina obţinută după extracţia materialului vegetal,

poate fi identificată printr-o reacţie de culoare. Cu o soluţie sulfurică de PABA, aceasta dă o coloraţie albastră.

Dozarea.

Baines şi colaboratorii săi au pus la punct o metodă colorimetrică care constă în extracţia alcaloizilor din materialul vegetal, cu ajutorul etanolului, în aparatul Soxhlet. Solventul se distilă şi prin treceri succesive, în soluţie acidă şi în soluţie cloroformică, se purifică reziduul alcaloidic.

Se pregătesc, în acest mod, două probe de extract alcaloidic. Se evaporă ambele probe la sec şi se dizolvă în alcool. Una din probe va servi drept martor la colorimetrare, cealaltă se tratează cu acid sulfuric 0,5 N şi nitrit de sodiu. Se fotometrează la 390 nm.

Acţiune şi întrebuinţări.

In afara acţiunii farmacodinamice globale a produsului vegetal, fiecare alcaloid izolat, în parte, este capabil de o activitate proprie. S-au dovedit a avea activităţi terapeutice mai deosebite: rezerpina, rescinamina, deserpidina, ajmalicina, serpentina, ajmalina.

Produsul, ca atare, a fost cunoscut medicinii culte încă din 1605, cînd Carolus Clusius l-a descris şi i-a arătat proprietăţile de antidot împotriva muşcăturilor de şarpe (contestate însă). Se spune că mangusta, micul animal care ucide cobrele, dacă este rănită în luptă, ingeră Rauwolfia, care conform legendei i-ar conferi imunizarea împotriva veninului de şarpe. De aici, amuletele rituale folosite de îmblînzitorii de şerpi şi confecţionate din rădăcina de Rauwolfia.

In medicina populară a diferitelor populaţii indiene este utilizată ca sedativ, anticonvulsivant, antiepileptic, pentru tratarea unor infirmităţi mintale (pagal kadowa). De asemenea, mai este utilizată ca tonic amar, febrifug, anticoleric, antidizenteric, împotriva constipaţiilor, antihelmintic, ocitocic, singură sau asociată.

După cercetarea farmacodinamică a principiilor active separate din rădăcină, s-a stabilit că, în special, rezerpina scade

presiunea arterială, răreşte ritmul cardiac, măreşte peristaltismul intestinal, provoacă miozâ şi sedaţie.

Este un simpaticolitic.

Acţiunea hipotensivă şi sedativă se stabileşte prin intermediul sistemului nervos central, acţiune la care ia parte în deosebi grupul rezerpinic.

Cea mai interesantă acţiune este cea de tranchilizant.

Acţionează de asemenea ca antagonist al tirozinei şi serotoninei.

Raubazina, ajmalicina, rescinamina, rezerpinina şi deserpidina sînt folosite şi ele ca spasmolitice, neuroleptice, antihipertone, tranchilizante, în timp ce iohimbina are acţiune afrodisiacă şi midriatică.

Ajmalina posedă o acţiune simpaticolitică de tipul chinidinei, iar în doze mari produce blocajul total al inimii.

Este folosită în tratamentul bolii hipertensive, în nevroze, psihoze, tulburări nervoase preclimacterice şi climacterice. In cantităţi mari serveşte la extragerea industrială a rezerpinei, operaţie ce se efectuează în ţara noastră la Fabrica Galenica.

Industria de medicamente produce comprimate ce conţin 0,25 mg rezerpină pură sub denumirea de Hiposerpil şi soluţie injectabilă, în doze de 2,5 mg, cu numele depus de Raunervil.

A fost preparată prin sinteză de Woodward, însă sub această formă este încă prea costisitoare.

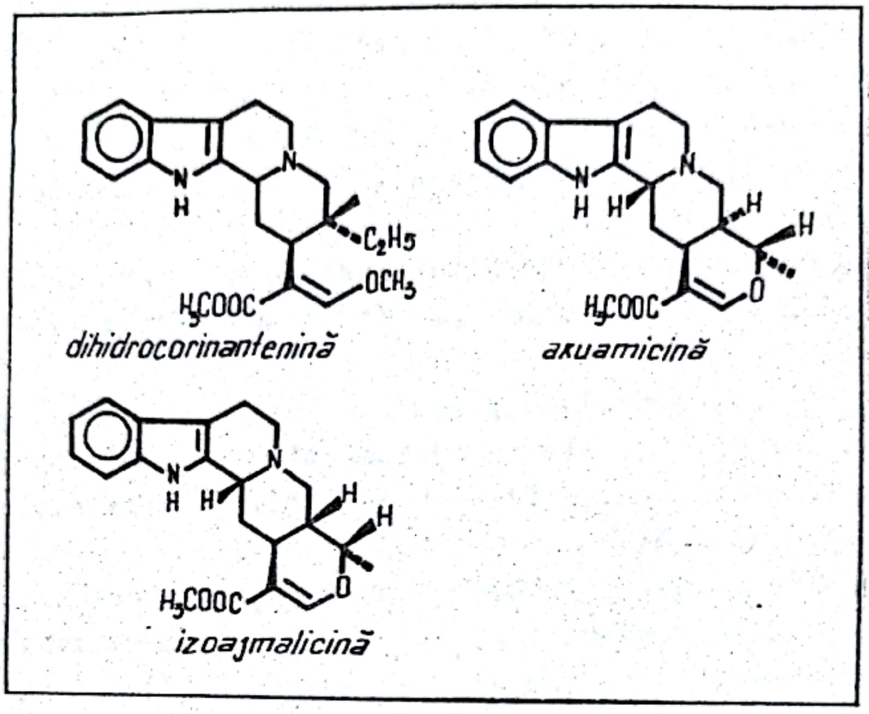
In ultimul timp, utilizarea rezerpinei este tot mai mult incriminată, datorită efectelor secundare grave pe care le provoacă.

x x

Astăzi, foarte studiaţi sînt alcaloizii din diverse specii de Mitragyna, datorită conţinutului în alcaloizi asemănători cu cei din Radix Rauwolfiae.

Astfel, Shellard şi colaboratorii, izolează în 1959 şi caracterizează dihidrocorinantenina, pînă acum extrasă doar din Corynanthe yohimbe, precum şi acuamicina, hirsutina şi izoajmalicina, alcaloizi importanţi în primul rînd pentru elucidarea pro-

blemelor de biogeneză puse de această grupă de alcaloizi.

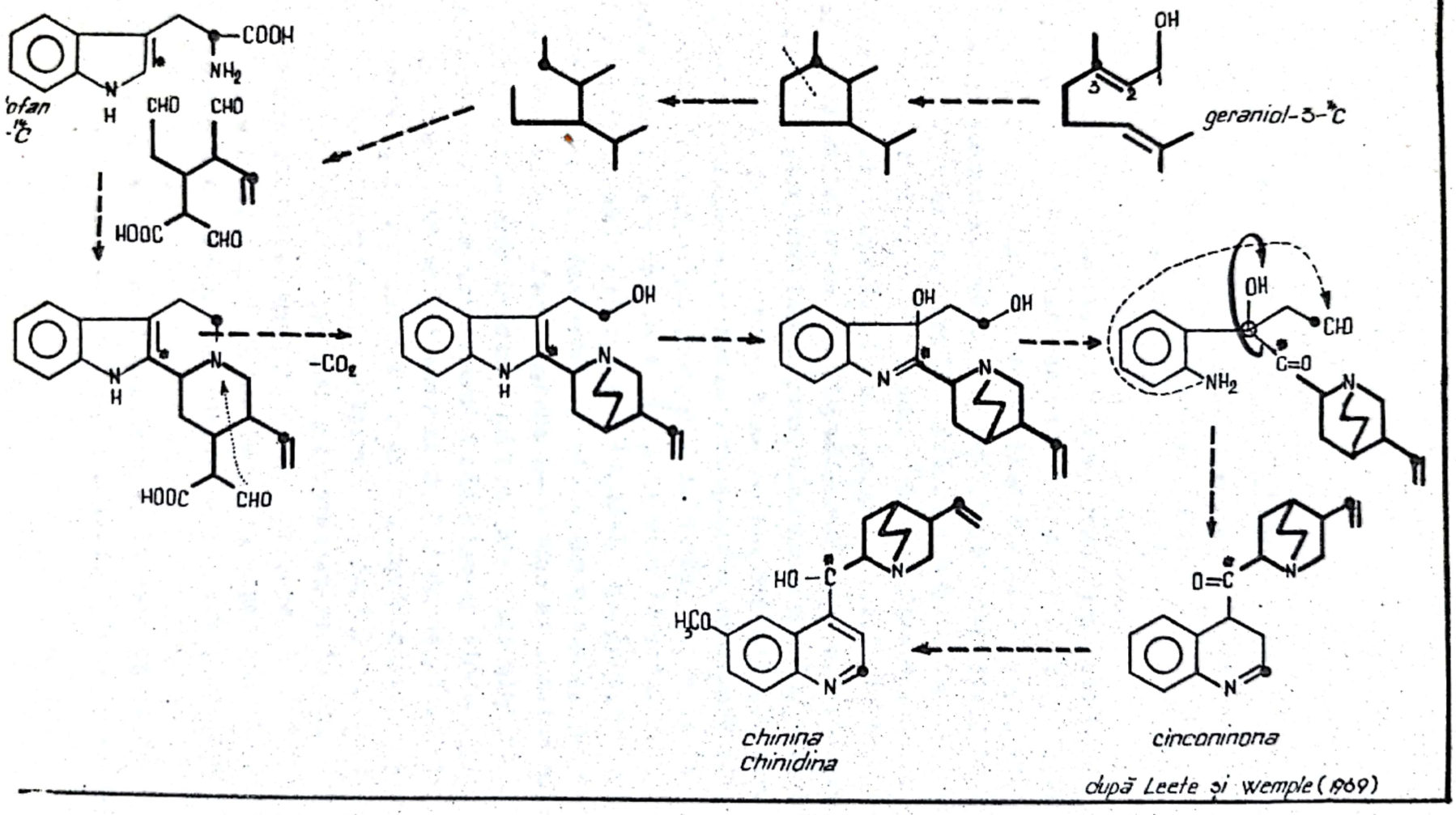


Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu chinoleinic

Deşi, aparent, nucleul chinoleinic nu are legătură cu structura triptofanului, ca precursor biogenetic, totuşi biosinteza nucleului chinoleinic se produce in vivo prin lărgirea ciclului pirolic al indolului. Din aceste motive alcaloizii chinoleinici sînt introduşi, din punct de vedere biogenetic, în familia triptofanului.

Formarea lor, în organismul vegetal, are loc prin deschiderea oxidativă a nucleului indolic, pivotarea în jurul carbonului 3 şi reînchiderea ciclului cu un atom de carbon mai mult.

Leete şi Wemple (1969) au imaginat o schemă care redă biogeneza nucleului chinoleinic.



BIOGENEZA NUCLEULUI CHINOLEINIC.

CORTEX CHINAE

Cortex Cinchonae
Cinchonae cortex
Scoarţa de china.

Produsul este constituit din scoarţele recoltate de pe ramurile şi tulpinile a mai multor specii de Cinchona cultivate. Unele farmacopeei oficializează anumite specii, în acest scop cuprinzînd norme stricte privind proprietăţile macroscopice şi microscopice ale produsului. F.R.VIII prevede, ca oficinale, speciile Cinchona succirubra, Cinchona calissaya şi Cinchona officinalis, dar şi scoarţa recoltată de la nenumăraţii hibrizi care au rezultat în urma imenselor culturi ce s-au efectuat. In farmacopeele mai vechi normele erau şi mai strînse, referitor la speciile producătoare.

In realitate astăzi, în afara exemplarelor din flora spontană şi a celor din grădinile botanice, nu se mai poate vorbi de specii pure. Datorită marelui interes economic au fost efectuate, în diverse regiuni ale globului, vaste culturi de Cinchona folosind cele mai diverse materiale de însămînţare. Amestecarea speciilor în culturi la care s-au adăugat ameliorările agrotehnice, a condus, în cele din urmă, la o hibridizare care a modificat de o manieră generală caracterele botanice ale speciilor originale.

Datorită acestui fapt se pune din ce în ce mai puţin accent pe aspectul macroscopic al produsului, ca şi pe caracterele sale microscopice, limitele normelor de calitate fiind tot mai mult deplasate către caracterele chimice.

Dacă la început se indica ca normă limită conţinutul în alcaloizi, farmacopeele cele mai noi cer ca tabloul cromatografic să releve predominenţa alcaloizilor principali faţă de cei secundari.

Denumirea speciei, provine de la numele spaniol al soţiei viceregelui Perului, Cinchon.

Circula în secolul XVIII legenda, că fiind bolnavă de malarie, vicontesa de Cinchon, ar fi fost vindecată de preoţii indieni cu ajutorul pulberii preparată din scoarţa unui arbore, denumită Kina, a cărei origine nu voiau însă s-o divulge. Linné, presupunînd că vindecarea despre care se povestea ar fi fost reală, a dat speciei numele vicontesei - Cinchona.

Se pare însă, că nu este vorba decît de o mistificare. Malaria, după cum se ştie astăzi, n-a fost cunoscută de către indienii din regiunile de baştină ale arborelui, ea constituind de fapt o boală de import.

Cînd, în anul 1513, conchistadorii cuceresc regiunea Perului de azi, au adus odată cu alte neajunsuri şi malaria.

In concepţia europenilor însă,încă din antichitate stăruia ideea că orice plantă cu gust amar are proprietăţi febrifuge marcate.

In acest fel, s-a ajuns la utilizarea de către spanioli a scoarţei "Kina" ca remediu împotriva malariei.

In limba peruană veche, Kina înseamnă scoarţă, Kina-kina desemnînd scoarţa de Myroxylon balsamum, mult exportată de Peru în secolul XVII şi însemnînd în traducere "scoarţă foarte preţuită".

In mod fraudulos, scoarţa de Myroxylon era impurificată cu scoarţa de china, asupra căreia a trecut cu timpul denumirea de Kina.

In momentul descoperirii acţiunii antimalarice a drogului, dintr-odată, scoarţa mai preţioasă devine cea de Cinchona, astfel încît denumirea de Kina-kina trece asupra acesteia.

Vechea denumire a drogului, de Kina-kina,se oglindeşte şi astăzi în numele franţuzesc al scoarţei - Quinquina.

Denumirea "calissaya" provine din vechea limbă a indienilor din Peru (calii = roşu; saya = formă), pe cînd "succirubra" este de origine spaniolă, însemnînd suc roşu (succi-rubra).

Istoria clarificării originii botanice a speciei producătoare a fost destul de furtunoasă. In secolul XIX (1840-1870), guvernul de la Quito, dîndu-şi seama că posedă un material de export extrem de preţios, instituie embargo, din care cauză, scoaterea u-

nor seminţe din ţară era deosebit de riscantă.

Charles Marie de la Condamine şi alţi botanişti, au încercat să aducă în Europa seminţe sau puieţi de plantă, dar n-au reuşit. Abia Ledger, al cărui nume a fost dat speciei Cinchona ledgeriana, a reuşit să cultive şi să obţină plante cu un conţinut corespunzător de alcaloizi, după sustragerea seminţelor din Peru de către un slujitor al său, care însă, a plătit cu viaţa acest act.

Speciile de Cinchona sînt originare din pădurile aflate pe versantul estic al Anzilor Cordilieni. Astăzi se fac culturi întinse în America de Sud ca şi în India şi Insulele Indoneziei. In timpul celui de al doilea război mondial, cînd Insulele Indoneziei erau sub ocupaţia japonezilor, s-au organizat noi culturi în Africa, în împrejurimile lacului Tanganica.

In decursul timpului scoarţa de china a mai purtat şi alte denumiri, ca: scoarţa contesei, pulberea iezuiţilor sau leacul englezilor.

Recoltarea.

Aproape totalitatea scoarţei de china utilizată în terapeutică, astăzi, provine din culturi. Acestea au fost cel mai bine organizate de către olandezi (în Indonezia), care au pus la punct şi cele mai uzitate metode de recoltare.

Patru sînt procedeele de recoltare mai des folosite:

1. sistemul prin doborîre - abataj - recurge la doborîrea copacilor din plantaţie, dezgroparea rădăcinilor şi decorticarea arborilor în întregime. Este o recoltare completă după care se procedează la o nouă plantare;

2. "Coeppicing system" reprezintă o variantă a primului sistem, cu deosebire că tăierea arborilor se face numai de la o anumită înălţime, ceea ce permite refacerea lor prin lăstărire;

3. "Moesing process", a lui Mac Ivar, constă în decorticarea trunchiurilor pînă la cambium şi acoperirea plăgilor cu muşchi, ceea ce dă posibilitatea arborelui să-şi refacă scoarţa îndepărtată;

4. procedeul Moens este asemănător cu cel al lui Mac Ivar, decorticarea făcîndu-se însă numai din grosimea parenchimului cortical, prin tăierea unor bucăţi din scoarţă, sub formă de solzi, cu aju-

torul unor cuţite speciale.

In U.R.S.S. s-a încercat cultivarea arborilor de china pe ţărmurile sud-estice ale Mării Negre şi în Armenia, acolo unde clima europeană o permite. Se obţin plante bianuale, cu un conţinut de 1-2% alcaloizi totali şi care se cosesc asemenea cerealelor. Pentru extracţia alcaloizilor, se foloseşte toată masa verde recoltată.

Caractere macroscopice.

Scoarţa de china se prezintă sub formă de bucăţi plate, sub formă de jgheab, sau dacă sînt desprinse de pe trunchiuri, sub forma unor benzi late. In timpul uscării se rulează în formă de tuburi. Uneori sînt însoţite de suber, cînd au un aspect rugos, alteori sînt parţial decorticate, avînd în felul acesta o suprafaţă mai netedă.

Cînd straturile externe nu au fost îndepărtate, mai prezintă, pe suprafaţă, crăpături adînci (după grosimea şi deci vîrsta scoarţei) şi licheni, sub formă de pete albicioase.

Suprafaţa internă este netedă, fără striuri. Ruptura este totdeauna scurt fibroasă. Dimensiunile scoarţelor ce se folosesc în farmacie sînt de 20-60 cm lungime şi 2-7 mm grosime.

Culoarea scoarţelor de china poate să fie destul de variabilă, în general însă este cenuşie pînă la brun-cenuşie, pentru fragmentele nedecorticate şi roşie-brună pentru cele decorticate. Cînd se recoltează de la specia Cinchona calissaya, scoarţa este de culoare brună sau galben brună. In afară de acest ultim sort, faţa internă este de culoare roşie brună, pentru toate celelalte sorturi.

Astăzi, sorturile comerciale a căror scoarţă este de culoare roşie (Cinchona succirubra) sînt mai puţin estimate, deoarece în aceste scoarţe, cantitatea de chinină este cel mult egală, dar deseori se găseşte sub cantitatea de cinconidină, în timp ce în scoarţele galbene (Cinchona calissaya şi Cinchona ledgeriana) chinina este cea care predomină.

Inainte, cînd se recoltau scoarţele de la specii botanic bine definite, existau şi un număr mare de sorturi comerciale cu caractere stabilite prin norme consfinţite de farmacopeei. Din

cauza hibridizării din culturi aceste caractere s-au pierdut la sorturile comerciale de azi.

Gustul este foarte amar şi astringent, iar mirosul este slab şi aromat.

Caractere microscopice.

O secţiune transversală în scoarţa de china arată la exterior un suber, mai mult sau mai puţin dezvoltat, după specia rpoducătoare şi care protejează celelalte ţesuturi ale scoarţei. Parenchimul cortical ocupă de la o treime pînă la aproape jumătate din dimensiunile scoarţei şi este format din celule parenchimatice obişnuite care, către interior, se transformă treptat în celule tipice de liber secundar. In parenchimul cortical pot fi observate celule cu nisip oxalic (microcristale) şi idioblaste tanifere (celule cu conţinut bogat în tanin). Zona de liber secundar, ce ocupă mai mult din jumătatea inferioară a secţiunii, este străbătută de raze medulare verticale care se lărgesc la partea superioară, pierzîndu-se în parenchimul liberian. Printre razele medulare sînt plasate numeroase fibre liberiene, singure sau asociate cîte două,trei.

Uneori pot să apară celule pietroase, dar acestea, din cauza hibridizării,nu mai sînt caracteristice.

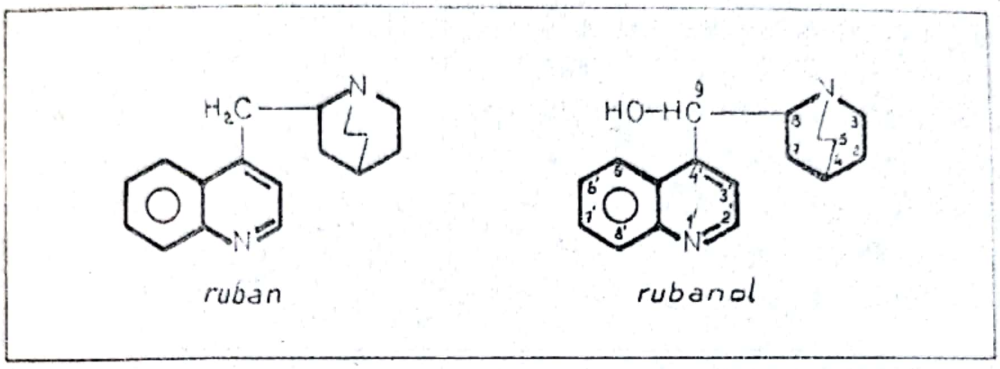
In pulbere, în afara elementelor obişnuite, caracteristice sînt fibrele liberiene. Acestea au o formă alungită, fără a avea însă lungimea întîlnită la alte fibre liberiene. Ele sînt subţiate şi rotunjite la capete, cu un lumen strîmt, cu pereţii foarte îngroşaţi şi străbătuţi de nmeroase canalicule ce se deschid în lumenul central, în formă de pîlnie. Forma generală a fibrelor este cea a ţigărilor de foi şi au o culoare galbenă.

Compoziţia chimică.

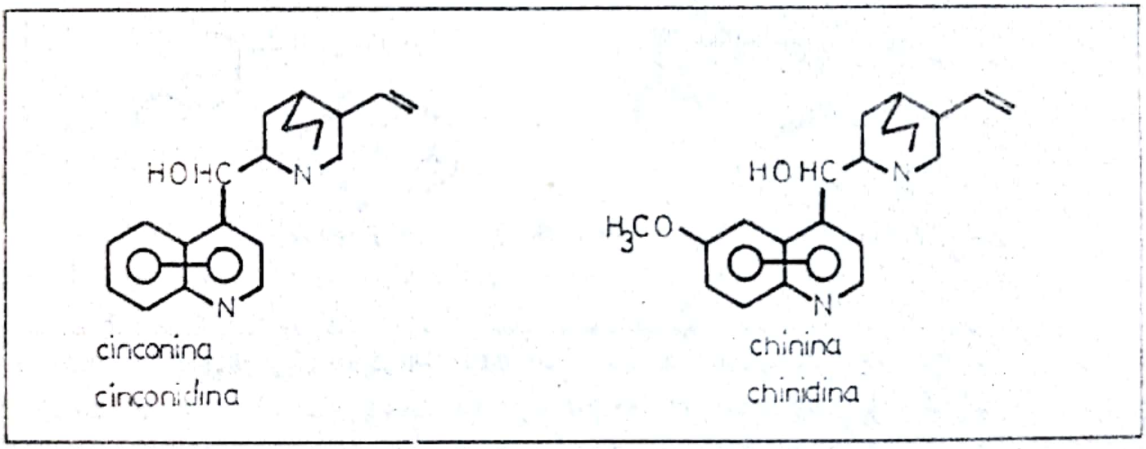
Scoarţa de china, poate să conţină pînă la 16% alcaloizi, dar valorile obişnuite sînt cuprinse între 1-10%. F.R.VIII cere un minim de 6,5%.

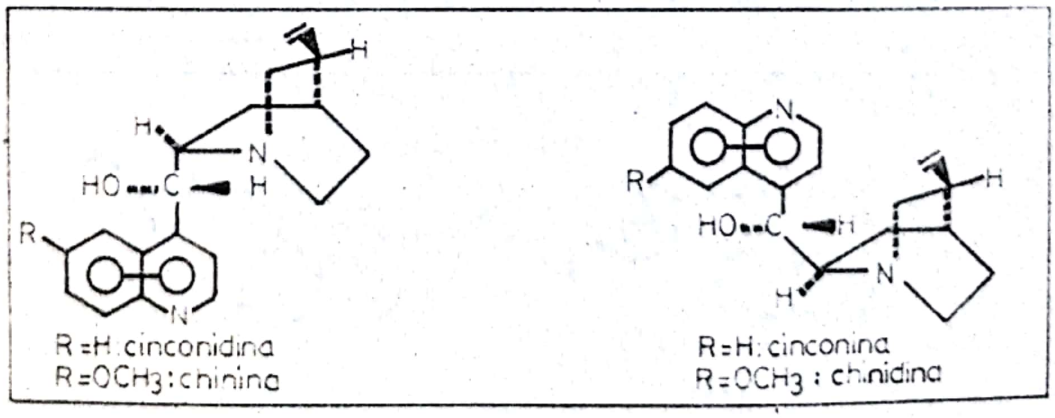
Cea mai mare parte a alcaloizilor din acest produs sînt derivaţi ai rubanolului (9-oxi-ruban). Este caracterizat prin prezenţa unui nucleu chinoleinic şi a unuia chinuclidinic legat prin-

tr-un radical metilenic.

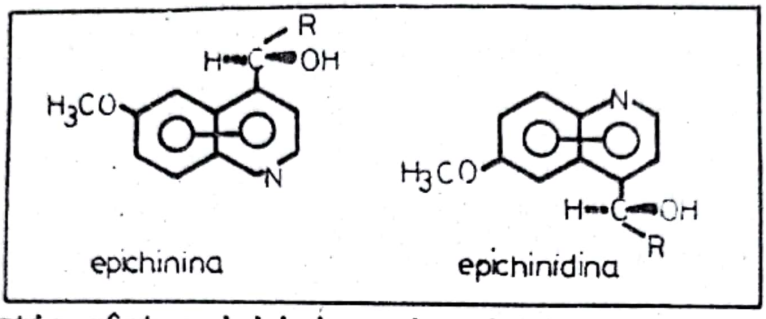


Pînă la ora actuală, din scoarţa de China au fost izolaţi aproximativ 54 alcaloizi, însă principali sînt două perechi de stereoizomeri: cinconina-cinconidina şi chinina-chinidina, care sînt metoxiderivaţii primei perechi. Ei constituie baze normale.



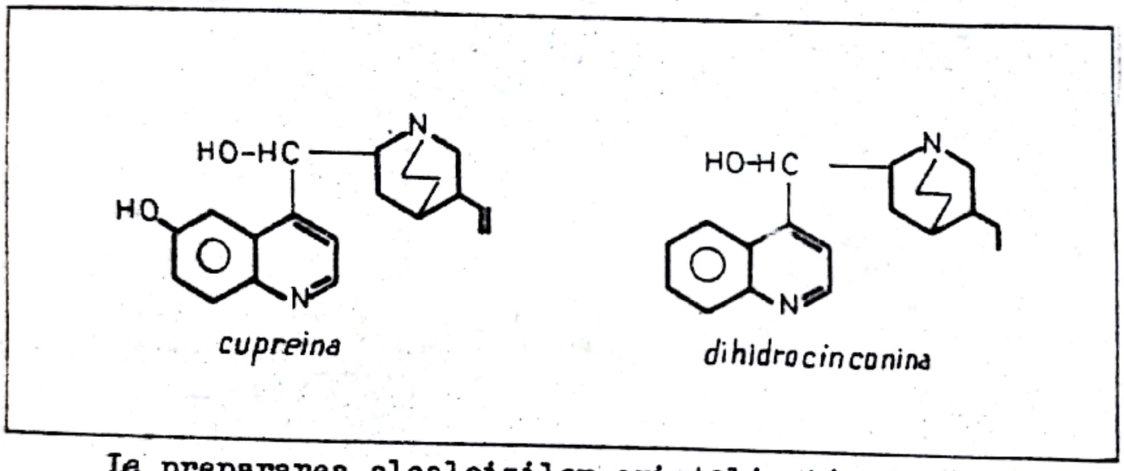


Mai există o stereoizomerie dată de poziţia atomului de hidrogen şi a oxidrilului de la carbonul metilenic, iar alcaloizii respectivi sînt denumiţi epibaze.

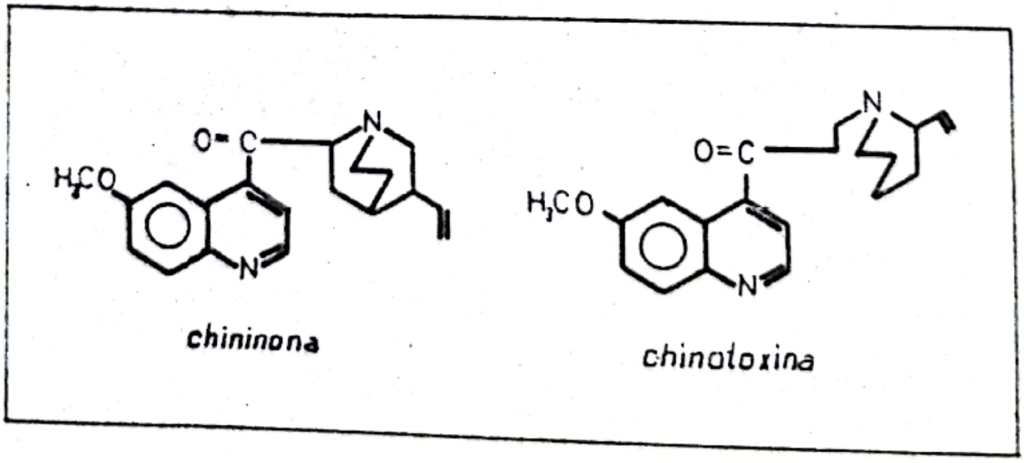


Aceştia sînt epichinina şi epichinidina.

Alţi alcaloizi derivaţi ai rubanolului sînt cupreina şi dihidrocinconina.

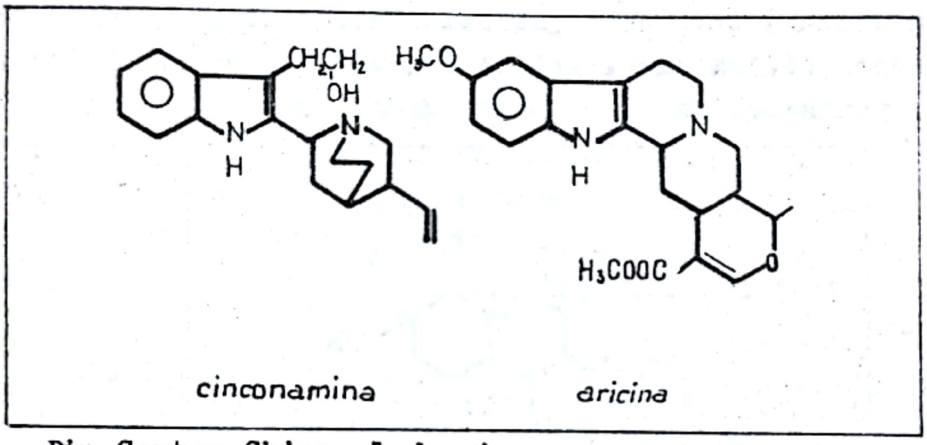


La prepararea alcaloizilor cristalizaţi, după metodele clasice, rămîn totdeauna un amestec de baze amorfe, care au primit denumirea de chinoidine. Printre acestea citǎm chininona şi chinotoxina.



Cromatografia în strat subţire a imprimat un nou avînt cercetărilor în domeniul alcaloizilor din scoarţa de china. Cu această ocazie au fost puşi în evidenţă alcaloizi cu nucleu indolic, care constituie o dovadă certă a originii biogenetice a alcaloizilor chinoleinici, pornind de la triptofan.

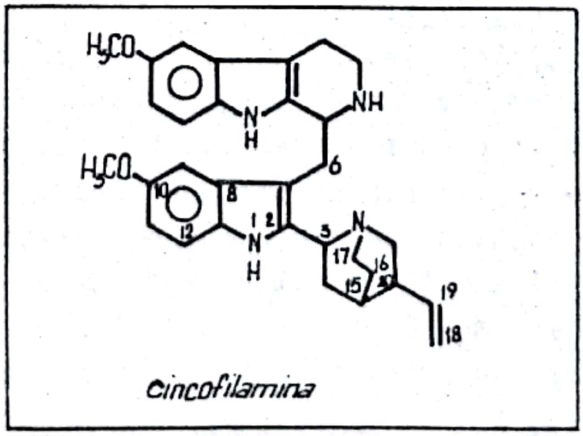
Menţionăm în această ordine de idei cinconamina care posedă nucleu chinuclidinic legat de nucleul indolic ce nu a mai fost lărgit la cel chinoleinic. Aricina, alcaloid cu nucleu carbolinic, arată în schimb că numai mici schimbări de metabolism (deschiderea ciclului E) pot să conducă la structuri profund diferite.



cinconamina aricina

Din Cortex Chinae ledgerianae s-au izolat (Potier - 1966 trei alţi alcaloizi, cu o structură mai deosebită, al căror nucleu de bază este format prin condensarea cinconaminei cu triptamina.

Aceşti alcaloizi poartă denumirea de cincofilină, cincofilamină şi izocincofilamină. Materialul vegetal din care au fost obţinuţi provenea din culturi din Guineea şi R.S.Vietnam.



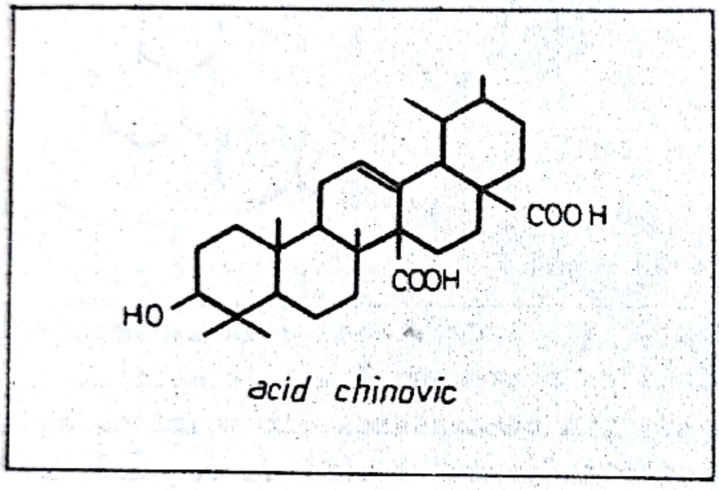
cincofilamina

Toţi trei alcaloizii descrişi, posedă acţiune uşor depresoare a sistemului nervos central, sînt anestezici locali şi hipotensori, datorită unei acţiuni adrenolitice.

Sînt deosebit de importanţi din punct de vedere biogenetic.

In scoarţa de china alcaloizii se găsesc sub formă de săruri ale acidului chinic sau complecşi chinotanici. Acidul chinotanic este un tanin catehic care, prin flobafenizare, se transformă în roşu de china.

Alături de alcaloizi a mai fost identificat un principiu amar, chinovozida, care este glicozida acidului chinovic cu chinovoza, izomer al ramnozei. Acidul chinovic aparţine clasei triterpenelor pentaciclice de tip acid ursolic.



acid chinovic

Alţi componenţi mai sînt sitosteroli, amidon, ulei volatil.

Reacţii de identificare.

Una din reacţiile cele mai simple şi caracteristice pentru scoarţa de china este reacţia Grahe. Aceasta constă în distilarea uscată a scoarţei cînd se dezvoltă, în eprubetă, vapori de culoare violet, care reprezintă produşi de pirogenare ai chininei şi chinidinei. După condensarea vaporilor pe pereţi, picăturile de gudron violet, dizolvate în alcool de 70°, dau o soluţie cu fluorescenţă albastră, care se accentuează la acidulare.

Pentru scoarţa de china reacţia cea mai caracteristică este însă reacţia taleochinică. Aceasta constă, în principiu, în de-

plasarea alcalină a alcaloizilor, extragerea cu cloroform, evaporarea solventului şi reluarea reziduului cu acid clorhidric.

Prin oxidare, cu apă oxigenată, soluţia obţinută capătă o fluorescenţă verde, după alcalinizare cu amoniac şi fluorescenţă roşie, prin acidulare cu acid clorhidric.

Literatura de specialitate prevede şi alte reacţii de identificare, dar care sînt mai puţin specifice.

Cea mai eficientă este metoda cromatografică care pune în evidenţă, pe hîrtie sau în strat subţire, diferiţii alcaloizi componenţi.

Dozarea alcaloizilor.

Pentru dozarea alcaloizilor din Cortex Chinae, F.R.VIII prevede o metodă acidimetrică directă, folosind soluţia 0,1 N de acid clorhidric în prezenţa indicatorului format din albastru de metilen şi roşu de metil. Conform farmacopeei, produsul oficinal trebuie să conţină cel puţin 6,5% alcaloizi totali prin folosirea în calcul a mediei greutăţilor moleculare ale chininei şi cinconinei.

O metodă colorimetrică, elaborată de Sanchez, prevede extragerea alcaloizilor cu cloroform în prezenţa oxidului de calciu, evaporarea solventului, reluarea cu acid sulfuric 25%, încălzire la 120° pentru îndepărtarea apei şi apoi la 180°C pentru hidroliza grupărilor metoxi. După răcire se diluează cu apă, se adaugă p-nitroanilină diazotată, se alcalinizează cu hidroxid de sodiu şi se colorimetrează. Se dozează astfel chinina şi chinidina (Kakač 1962).

Prepararea alcaloizilor puri.

In marile fabrici de alcaloizi se mai foloseşte încă metoda clasică după care alcaloizii bază se deplasează prin tratarea pulberii de scoarţă cu lapte de var şi extragerea bazelor alcaloidice cu tetraclorură de carbon.

Din soluţia organică se extrag alcaloizii, sub formă de sare, cu soluţie diluată de acid sulfuric. Soluţia apoasă acidă se aduce la fierbere şi, în această stare, se neutralizează cu carbonat de sodiu. Prin răcire se depun cristale de sulfat bazic de chinină, cel mai puţin solubil în apă.

plasarea alcalină a alcaloizilor, extragerea cu cloroform, evaporarea solventului şi reluarea reziduului cu acid clorhidric.

Prin oxidare, cu apă oxigenată, soluţia obţinută capătă o fluorescenţă verde, după alcalinizare cu amoniac şi fluorescenţă roşie, prin acidulare cu acid clorhidric.

Literatura de specialitate prevede şi alte reacţii de identificare, dar care sînt mai puţin specifice.

Cea mai eficientă este metoda cromatografică care pune în evidenţă, pe hîrtie sau în strat subţire, diferiţii alcaloizi componenţi.

Dozarea alcaloizilor.

Pentru dozarea alcaloizilor din Cortex Chinae, F.R.VIII prevede o metodă acidimetrică directă, folosind soluţia 0,1 N de acid clorhidric în prezenţa indicatorului format din albastru de metilen şi roşu de metil. Conform farmacopeei, produsul oficinal trebuie să conţină cel puţin 6,5% alcaloizi totali prin folosirea în calcul a mediei greutăţilor moleculare ale chininei şi cinconinei.

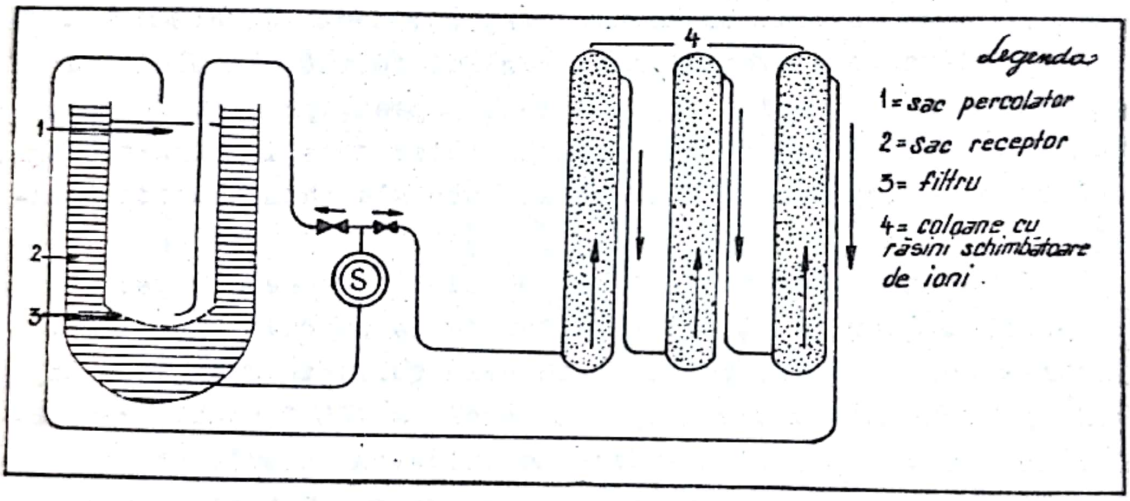
O metodă colorimetrică, elaborată de Sanchez, prevede extragerea alcaloizilor cu cloroform în prezenţa oxidului de calciu, evaporarea solventului, reluarea cu acid sulfuric 25%, încălzire la 120° pentru îndepărtarea apei şi apoi la 180°C pentru hidroliza grupărilor metoxi. După răcire se diluează cu apă, se adaugă p-nitroanilină diazotată, se alcalinizează cu hidroxid de sodiu şi se colorimetrează. Se dozează astfel chinina şi chinidina (Kakač 1962).

Prepararea alcaloizilor puri.

In marile fabrici de alcaloizi se mai foloseşte încă metoda clasică după care alcaloizii bază se deplasează prin tratarea pulberii de scoarţă cu lapte de var şi extragerea bazelor alcaloidice cu tetraclorură de carbon.

Din soluţia organică se extrag alcaloizii, sub formă de sare, cu soluţie diluată de acid sulfuric. Soluţia apoasă acidă se aduce la fierbere şi, în această stare, se neutralizează cu carbonat de sodiu. Prin răcire se depun cristale de sulfat bazic de chinină, cel mai puţin solubil în apă.

Deoarece în timpul celui de al doilea război mondial accesul către plantaţiile,din fostele Indii Olandeze,a fost împiedicat prin ocuparea lor de japonezi, s-a procedat la plantarea intensă a speciilor de Cinchona în Africa tropicală. Cum şi transportul de la plantaţiile din Africa sau bazinele spontane din America de Sud erau periclitate de atacurile submarine s-a trecut la elaborarea unor metode de prelucrare a scoarţei şi obţinere a alcaloizilor, direct la locul de dezvoltare al plantei producătoare. S-a imaginat un procedeu de campanie care utilizează staţii semiindustriale mobile, montate pe automobile. Se obţine prin aceste procedee, un total alcaloidic denumit "totachina".



Instalaţiile automobile, au, lucrînd chiar în junglă, o capacitate de producţie de circa 6 tone alcaloizi pe lună. In principiu, elementele unui astfel de procedeu, care foloseşte răşinile schimbătoare de ioni în coloană cromatografică, sînt redate în schema anterioară. In aceste instalaţii, scoarţa mărunţită este percolată cu soluţia acidă într-un sac percolator cu fund filtrant şi cu o capacitate de 95 l. Soluţia acidă este pompată printr-o baterie de coloane,din oţel inoxidabil, încărcate cu răşini schimbătoare de ioni şi de cîte 8 l capacitate fiecare.

Instalaţia lucrează cu intermitenţă.

Soluţia acidă care părăseşte coloanele cu schimbători de ioni este repompată în sacul de percolare pînă la epuizarea şarjei de scoarţă. Cînd coloanele cu răşină s-au încărcat, se întrerupe legătura cu sacul percolator, se spală coloanele cu o soluţie de hidroxid de sodiu, apoi se eluează cu alcool pînă la îndepărtarea totală a alcaloizilor din coloane.

Odată cu eluarea are loc de fapt şi regenerarea răşinii schimbătoare de ioni care este gata de a fi reutilizată pentru o nouă extracţie.

In felul acesta, războiul şi antimalaricele de sinteză au deplasat centrul de prelucrare al alcaloizilor din scoarţa de china din Europa către marile regiuni de cultură din Congo şi Guineea.

Acţiune şi întrebuinţări.

Datorită chininei scoarţa de china are acţiune febrifugă. Cea mai importantă acţiune a sa este însă cea antimalarică, multă vreme fiind singurul medicament eficace utilizat în acest scop. Este un antimalaric schizontocid şi nu gametocid.

Prin înţepătura ţînţarului anofel, sporoizii de Plasmodium ajung în sîngele omului, înmulţindu-se în globulele roşii, unde vor da naştere la schizonţi. Schizonţii reprezintă forma asexuată a sporozoarului.

La un moment dat, hematiile se sparg, eliberînd schizonţii şi odată cu aceştia şi toxinele elaborate de ei, în circuitul sanguin, declanşînd un acces febril.

Parte din schizonţii astfel eliberaţi, vor ataca din nou eritrocitele urmînd ciclul descris anterior. Altă parte însă, se dezvoltă mai departe la gameţi, care reprezintă forma sexuată a sporozoarului.

Chinina intervine ca inhibitor în metabolismul schizonţilor, astfel încît nu mai are loc înmulţirea asexuată şi odată cu aceasta dispar accesele de febră. Alcaloidul nu omoară însă schizonţii.

Chinina mai are şi acţiune analgezică, din care cauză se administrează în febră, migrene, gripă, nevralgii, asociată

cu alte antipiretice şi analgetice.

Dar chinina, totodată, sensibilizează şi uterul la excitaţii ce pot declanşa travaliul, astfel încît, va fi evitată prescrierea unor preparate pe bază de chinină la femeile gravide.

Chinidina are proprietăţi antimalarice mult scăzute faţă de chinină dar dezvoltă efecte salutare în aritmii cardiace.

Actualmente chinina a fost aproape complet înlocuită de antimalaricele de sinteză şi numai în timpul războiului a fost folosită masiv, deoarece războiul din junglă cerea cantităţi de antimalarice pe care chimia de sinteză, singură, nu putea să le onoreze.

Acum, în timp de pace, este folosită mai mult pentru proprietăţile sale tonice şi stomahice. La această acţiune, alături de alcaloizi, contribuie acidul chinotanic şi chinovozida.

Pulberea ca atare, se utilizează mai rar, cea mai frecventă formă farmaceutică fiind decoctul. La prepararea decoctului, conform farmacopeei, se adaugă acid clorhidric pentru desfacerea alcaloizilor din complexele tanice şi solubilizarea lor în vehiculul apos. Filtrarea decoctului se face la rece cînd cea mai mare parte a flobafenului, care constituie un balast şi este insolubil în apă rece, se depune. De asemenea, se evită prin aceasta, adsorbţia alcaloizilor pe macromoleculele de flobafen.

Pentru acţiunea tonică se utilizează mai mult tinctura şi extractul fluid sau uscat, care intră în compoziţia unor vinuri tonice. Uneori este folosit siropul.

Cea mai largă utilizare o găseşte scoarţa de china pentru extracţia alcaloizilor în stare pură.

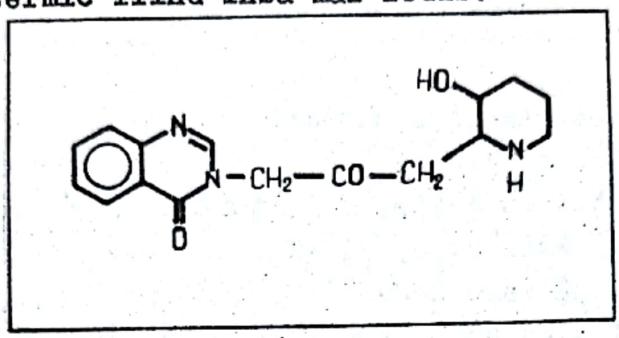
x

x x

Cînd, în cursul celui de al doilea război mondial, cerinţa de substanţe antimalarice devenise aşa cum s-a mai arătat, extrem de mare, s-au căutat şi alte surse vegetale care să poată fi utilizate în acest scop.

Scanned with OKEN Scanner

Plecînd de la faptul, că o Saxifragaceae, Dichroa febrifuga era utilizată de chinezi, încă cu 200 de ani î.e.n., ca febrifug, s-a trecut la studiul substanţelor sale active, izolîndu-se în cele din urmă un alcaloid cu structură chinazolinică, a cărui acţiune antimalarică este net superioară celei a chininei, spectrul său antitermic fiind însă mai redus.



AMANITA MUSCARIA

Pălăria şarpelui.

Prezentăm în cele ce urmează un produs care nu este utilizat în scopuri medicamentoase, nici în medicina empirică şi nici în cea cultă a vr-unui popor, dar a cărui cunoaştere de către farmacist, considerăm că este totuşi necesară.

Este vorba de o bazidiomicetă, Amanita muscaria, ciupercă foarte cunoscută datorită aspectului său deosebit (pălărie roşie cu pete albe).

Cunoaşterea acestei ciuperci o considerăm necesară, datorită faptului că în compoziţia sa chimică conţine principii halucinogene, substanţe importante din punct de vedere medico-legal.

Este, credem, bine ca farmacistul să cunoască nu numai drogurile utilizate în scopuri medicale onorabile, ci şi pe cele ce prezintă un real pericol pentru eventualii consumatori.

Unii cercetători (V.A.Reko - 1938) considerau, înainte de stabilirea exactă a originii botanice a drogului mexican halucinogen Teonanacatl, că acesta ar fi identic cu Amanita muscaria.

Scanned with OKEN Scanner

Această confuzie îşi are,poate, originea într-o afirmaţie a medicului spaniol Hernandez, care specifica faptul că în urma consumului ciupercii divine, cei drogaţi sînt înclinaţi spre manifestări indecente.

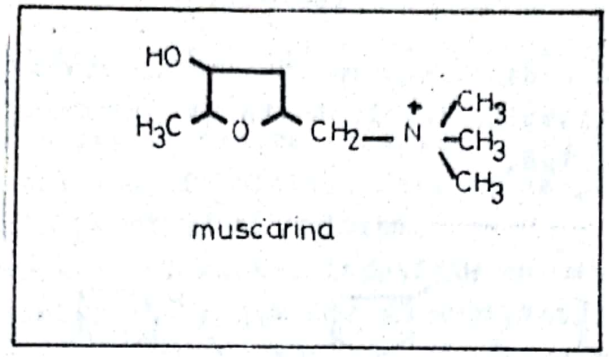
Făcînd o legătură între această afirmaţie a lui Hernandez şi un obicei din Kamciatka, Reko asimilase Amanita muscaria cu Teonanacatl.

In Kamciatka, Amanita muscaria se găseşte în cantităţi reduse. La începutul secolului încă, ciuperca era folosită de indigeni pentru beţii în serie, de natură foarte curioasă. Unul din indigeni bea un extract apos, alcoolic sau în lapte, din această ciupercă, după care cădea într-o stare de beţie. Alături se afla un al doilea cu un pahar de lemn în mînă, care aştepta ca primul să urineze, după care bea excretul îmbătîndu-se la rîndul său. Intervenea un al treilea, cu acelaşi pahar şi aceleaşi intenţii, ajungîndu-se astfel, să se obţină cu o cantitate redusă de produs vegetal beţia unei serii întregi de indivizi.

După povestirile multor cercetători, Amanita muscaria reprezenta în special la populaţiile Siberiei estice - la corieci, ciucci, tunguşi, iakuţi şi la nomazii asiatici - un valoros articol comercial, care se vindea în schimbul blănilor de ren şi nurci.

Nomazii uscau ciupercile tăiate în bucăţi la aer sau la fum, iar prepararea băuturii se făcea printr-o simplă macerare a acestor fragmente în lapte sau apă. Pentru a obţine însă o băutură mai fină, care să nu posede mirosul neplăcut al ciupercii, macerarea se făcea în vin .

Primul compus chimic izolat din Amanita muscaria a fost muscarina, substanţă cu caracter bazic, conţinînd azot în moleculă. In experienţele farmacologice, acest compus se comportă asemănător acetilcolinei. Abia în anul 1957, Eugster şi Kögl au reuşit să-i determine structura. S-a stabilit, că muscarina apare în cantităţi extrem de reduse în ciupercă; dintr-un kilogram de produs proaspăt se pot obţine doar două miligrame muscarină, care se pare că se acumulează în special în pieliţa roşie a pălăriei ciupercii.



muscarina

Deoarece însă această substanţă nu provoacă fenomenele farmacologice descrise pentru intoxicaţia dată de ciupercă, s-a presupus, că o altă substanţă, denumită "atropină de ciupercă" (avînd, contrar muscarinei, proprietăţi atropinice) ar fi responsabilă de această acţiune. Dar fie că materialul cercetat a fost altul decît Amanita muscaria, fie că a fost vorba de un artefact, la cercetări mai aprofundate, substanţa cu proprietăţi atropinice descrisă în 1881 de către Schmiedeberg, n-a putut fi pentru o a doua oară izolată.

In schimb, s-a reuşit izolarea bufoteninei, substanţă care a fost regăsită şi în unele droguri halucinogene mexicane. Bufotenina provoacă într-adevăr o stare euforică accentuată, dar care este de scurtă durată, substanţa fiind extrem de rapid degradată în stomac.

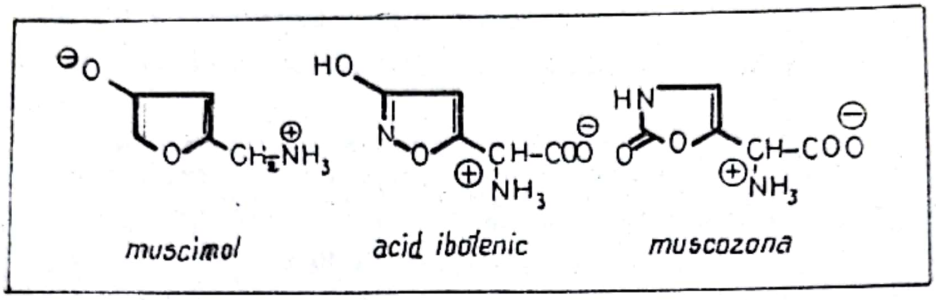
După cum reiese însă din descrierea modului de drogare cu Amanita în Kamciatka, substanţa sau substanţele halucinogene ale ciupercii nu se degradează prin administrare per oral, ele putînd fi regăsite în urina individului drogat, păstrîndu-şi nealterată capacitatea halucinogenă.

S-au izolat în afara acestor substanţe trei alţi compuşi care s-au dovedit a fi deosebit de interesanţi. Aceştia sînt: muscimolul, acidul ibotenic şi muscazona.

Din punct de vedere chimic aceştia aparţin clasei izoxazolului, compus despre care se ştia doar că posedă acţiune antimicrobiană.

In cursul cercetărilor farmacologice întreprinse în laboratoarele elveţiene, s-a putut demonstra, că doze de 10-15 mg mus-

cimol pot produce o dezorientare marcată în spaţiu şi timp, influenţînd posibilităţile intelectuale şi vorbirea, ducînd la o indispoziţie euforică.



Desigur însă că misterul acestei ciuperci n-a fost complet elucidat. Unii cercetători presupun existenţa unor substanţe cu caracter alcaloidic în acest produs vegetal.

Intoxicaţia provocată de ingerarea unor preparate cu Amanita se manifestă în modul următor: iniţial, ochii încep să capete o strălucire deosebită, membrele încep să tremure, în timp ce trunchiul execută mişcări ritmice. Intoxicatul începe să cînte, devenind de o voioşie nemaipomenită. Apar totodată şi primele halucinaţii; obiectele încep să pară deosebit de mari. Dacă i se arată individului o lingură cu apă, acesta are impresia că vede un întreg lac.

Această stare nu durează însă mai mult de 30 minute (maximum o oră); excitaţia devine tot mai marcată, pînă cînd se transformă într-un acces de furie nebună.

Curînd după aceasta se instalează un somn profund, în cursul căruia persoana drogată are vise şi viziuni fantastice.

x

x x

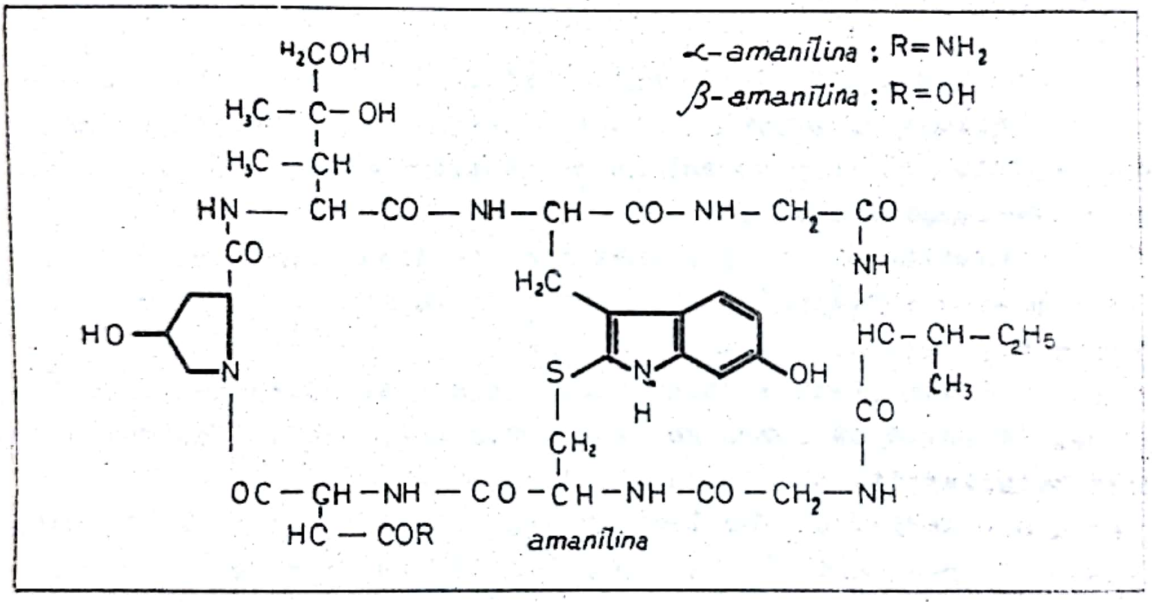
Amanita phalloides este o ciupercă răspîndită şi la noi, care provoacă uneori, datorită necunoaşterii, intoxicaţii grave care pot duce pînă la exitus.

Ciuperca este periculoasă şi datorită faptului că în afara gustului agreabil, perioada de latenţă a intoxicaţiei este

deosebit de mare (aproximativ 60-72 ore) faţă de o toxicitate de asemeni foarte mare.

Răspunzătoare de aceste efecte sînt în primul rînd amanita-toxinele: faloina, faloidina, falacidina precum şi alcaloizii α -, β -, γ- şi δ -amanitina.

Este vorba de alcaloizi indolici, cu catenă polipeptidică asemănători celor din ergot dar şi antibioticelor de tip gramicidină.



Pentru om, amanitinele sînt deosebit de toxice; cauzează salivaţie, vomă, scaune sîngerînde, cianoză, contracţii musculare, convulsii.

ALCALOIZI DERIVAȚI DE LA FENILALANINA

In această categorie de alcaloizi vom întîlni o serie de compuși care conțin, de cele mai multe ori, în structura lor, nucleul izochinoleinic provenit prin închiderea catenei laterale a fenilalaninei.

Un număr mai mic de alcaloizi conțin doar un singur nucleu benzenic, iar atomul de azot nu este heterociclic, ca urmare a faptului că în procesul de biogeneză fenilalanina nu suferă transformări profunde.

Datorită ciclului aromatic al fenilalaninei, mulți din alcaloizii derivați prin substituire de funcții oxidril vor avea caractere fenolice.

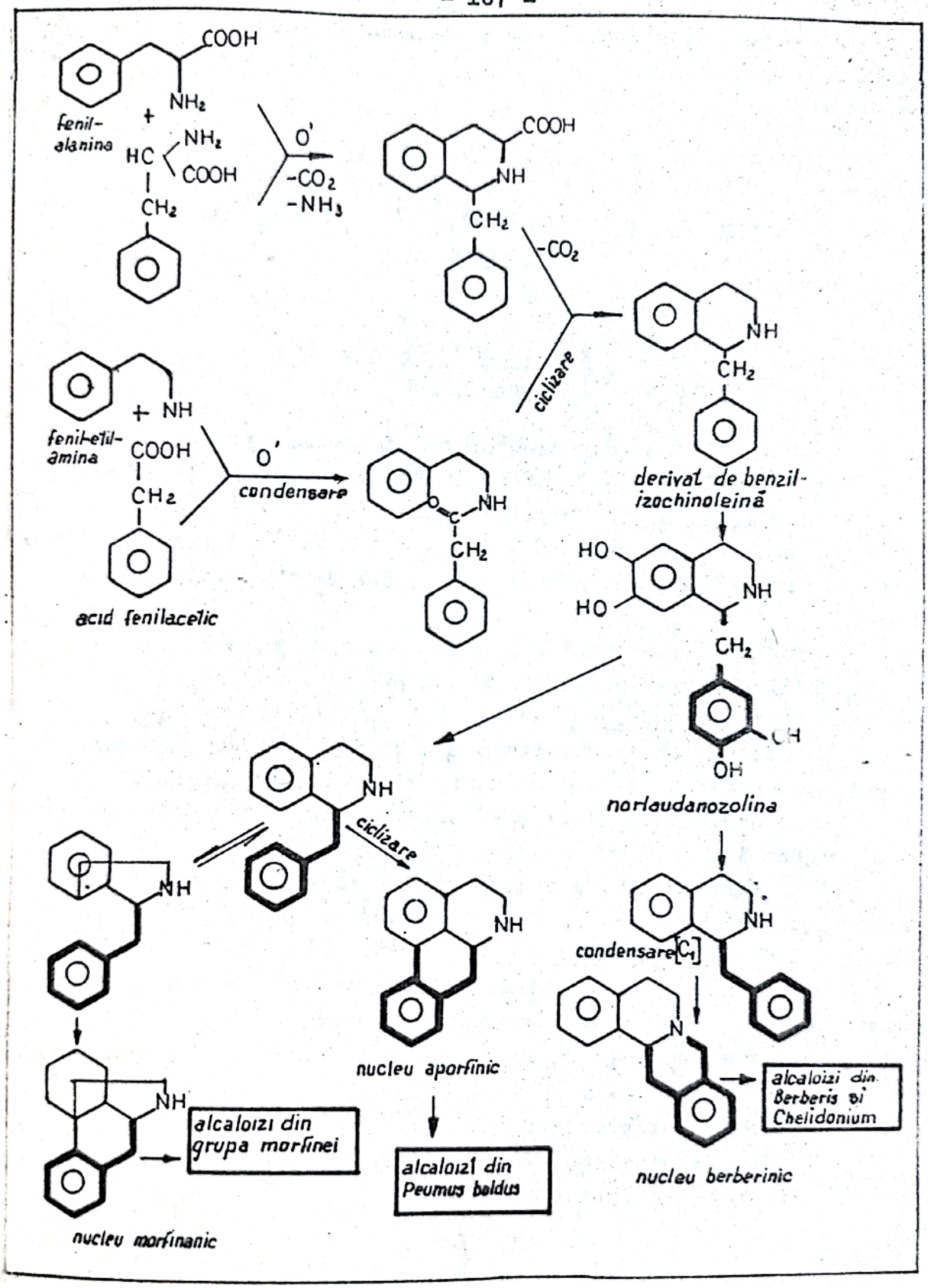
In biosinteza alcaloizilor din această categorie, fenilalanina ia parte, ca atare sau sub forma unor produși de degradare, ca fenil-etilamina sau acidul fenilacetic.

O moleculă de fenil-etilamină și una de acid fenilacetic, sau direct două molecule de fenilalanină, cu degradare ulterioară, se pot cupla pentru a conduce apoi, în urma unor ciclizări succesive, la un compus de bază cu structură benzil-izochinoleinică. Acest compus este precursorul biogenetic imediat al unei întregi serii de alcaloizi pe care îi vom studia în continuare.

Radicalul metilenic, ce aparține grupării benzil a derivatului benzil-izochinoleinic, posedă o mare mobilitate sterică.

Ca urmare a acestei proprietăți, în funcție de aranjamentul pseudociclic al celor două nuclee în spațiu, pot lua naștere diferite structuri policiclice condensate, care stau la baza unor alcaloizi dotați cu proprietăți terapeutice deosebit de importante.

Ca element central, în aceste transformări biogenetice ale structurii benzil-izochinoleinice, se consideră a fi norlaudanozo-



BIOGENEZA ALCALOIZILOR DERIVATI DE LA FENILALANINA.

lina. In schema reprezentată pe pag.167 sînt redate transformările ulterioare ale norlaudanozolinei către diferitele serii de alcaloizi.

Produse ce conţin alcaloizi derivaţi din fenilalanină

HERBA EPHEDRAE
Ephedrae herba

Produsul cunoscut sub această denumire este alcătuit din părţile aeriene recoltate de la diferite specii de Ephedra, din familia Ephedraceae, popular denumită cîrcel.

Speciile mai des utilizate sînt: Ephedra distachya, Ephedra vulgaris, Ephedra equisetina, Ephedra sinica, Ephedra helvetica.

Deşi în ţara noastră planta creşte spontan în Dobrogea şi la Cheile Turzii, nu este utilizată.

Caractere macroscopice.

Produsul este constituit din tulpini şi ramuri tinere, prevăzute cu noduri şi internoduri, striate longitudinal.

Frunzele mici, solzoase, îmbracă nodurile sub forma unor teci minuscule.

Culoarea produsului este verde cenuşie, cu gust astringent, uşor camforat.

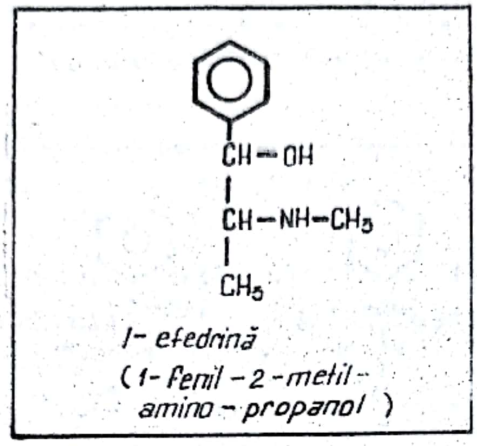
Compoziţia chimică.

Conţine 0,5-2% alcaloizi dintre care cel mai important este efedrina, sub forma izomerului levogir.

Alături de aceasta se mai găsesc o serie de stereoizomeri şi produşi de demetilare:

- D-pseudoefedrina,
- L-metilefedrina,
- D-metilpseudoefedrina,

- L-nor-efedrina,
- D-nor-pseudoefedrina.



l- efedrină
(1- fenil - 2 - metil - amino - propanol)

Intrebuinţări.

Datorită efedrinei, produsul prezintă proprietăţi simpaticomimetice, determină vasoconstricţia vaselor periferice, acţionează ca antispastic asupra muşchilor bronhici. Se administrează pentru tratarea stărilor inflamatorii ale căilor pectorale sau nazale.

Numai alcaloidul pur este folosit în afecţiunile bronhice. Astăzi se prepară şi pe cale sintetică.

Intră în compoziţia produselor Sirogal cu efedrină, Fedrocainã.

In Afganistan, se utilizează un extract alcoolic preparat din Ephedra pachyclada ca afrodisiac.

x

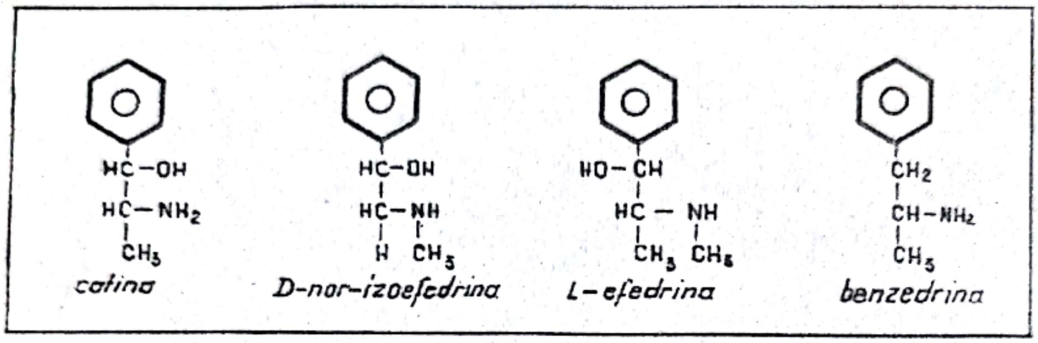
x x

Un drog de origine asiatică, foarte mult folosit în Orient, dar care pînă de curînd nu fusese supus încă unui studiu sistematic, s-a dovedit a fi un material vegetal bogat în alcaloizi de tip efedrină; este vorba de Catha edulis, din care au putut fi izolaţi compuşii catină şi D-nor-izoefedrină.

Drogul este folosit în ţările asiatice sub forma unor fumigaţii sau prin fumare, efectul produs fiind caracterizat printr-o stare de euforie, cu impresia subiectivă a individului de

forţă fizică şi intelectuală crescută.

Este vorba de fapt, de o acţiune foarte asemănătoare cu cea a benzedrinei şi a celorlalte amfetamine, cărora, cei doi alcaloizi izolaţi, le sînt din punct de vedere structural, foarte apropiaţi.



Alcaloizii izolaţi, prezintă în testele farmacodinamice o acţiune incipient hipotensivă, apoi hipertensivă şi bronhodilatatoare, scăzînd totodată şi apetitul.

Cei ce utilizează Catha edulis pentru drogare, ajung în final la tulburări circulatorii grave, tulburări nervoase, caşexie.

FRUCTUS CAPSICI

Capsici fructus

Produsul reprezintă fructele mature recoltate de la planta Capsicum annuum (ardei roşu).

Însăşi denumirea arată originea produsului vegetal, capsicum provenind de la latinescul capsa = cutie, care se referă la fruct.

Planta este originară din America Centrală şi de Sud dar, datorită importanţei, este cultivată pe toate meridianele globului.

Din această cauză se cunosc nenumărate varietăţi de cultură.

Pentru prima oară, planta a fost semnalată de către medi-

cul care îl însoţea pe Columb în cea de a doua călătorie a sa spre America (1494).

Spaniolii au fost cei ce au adus planta în Europa, din care cauză, în trecut, în ţările europene, era cunoscută şi sub denumirea de piper spaniol.

In călătoriile lor pe Mediterana, grecii poartă ardeiul spre Grecia, de unde mai tîrziu îl preiau bulgarii, iar de la aceştia, sîrbii.

După ce în secolul XVII, turcii au fost izgoniţi din sudul Ungariei, în regiunile eliberate au fost aduşi colonişti bulgari, sîrbi şi slovaci.

Bulgarii şi sîrbii, mari cultivatori de legume, aduc cu ei ardeiul, care găseşte în Ungaria o largă utilizare, ca înlocuitor al piperului, mai scump şi mai greu de procurat.

Denumirea de paprikă vine din slavonă, de la piperka şi peprika, nume folosite pentru ardei, pentru a desemna posibilitatea de înlocuire a pilerului cu noul produs vegetal adoptat.

Recoltarea.

Se recoltează fructele ajunse la maturitate şi se usucă la o temperatură moderată pentru a-şi păstra frumoasa culoare roşie. In mod contrar, fructele se înnegresc.

Caractere macroscopice.

Bace conice, alungite, uneori curbate, de obicei zbîrcite după uscare. Pericarpul are faţa externă lucioasă, iar cea internă papilară.

La baza fructului se află un peduncul şi caliciul persistent.

In interiorul gol, pe placentele incomplete, numeroase seminţe discoide, lenticulare, mici.

După varietate au dimensiuni de la 2 la 12 cm şi un diametru la bază pînă la 4 cm.

Gustul este iute arzător, persistent, particular, iar mirosul lipseşte.

Caractere microscopice.

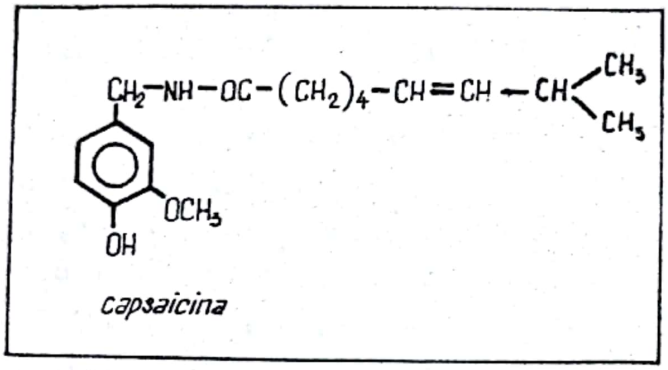
Pulberea roşie are gustul fructului iar mirosul este de data aceasta evident, particular. Caracteristice sînt fragmente-

le de celule cu pereţii îngroşaţi, provenind din endocarp, sau cele foarte îngroşate, sinuate, denumite pentru acest aspect celule cerebrozide.

Compoziţia chimică.

Alcaloidul principal din fructele de ardei este capsaicina (capsicol) ce se află, de obicei, în cantităţi destul de mici în produs: 0,01-0,22%.

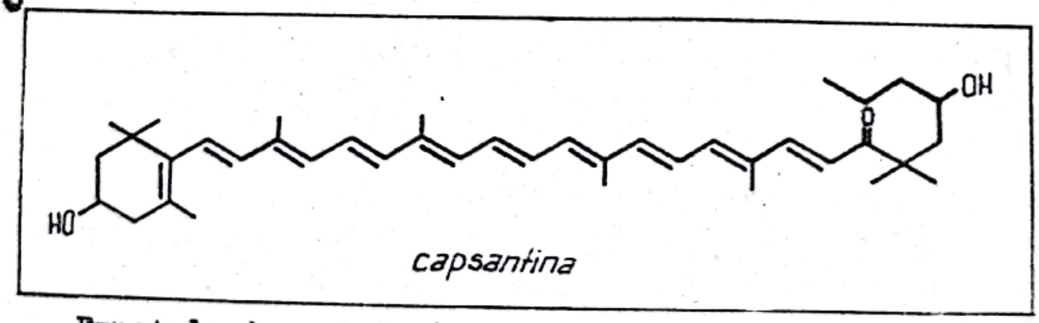
Din punct de vedere chimic capsaicina este vanililamida acidului 6-nonen-8-metil-carboxilic.



capsaicina

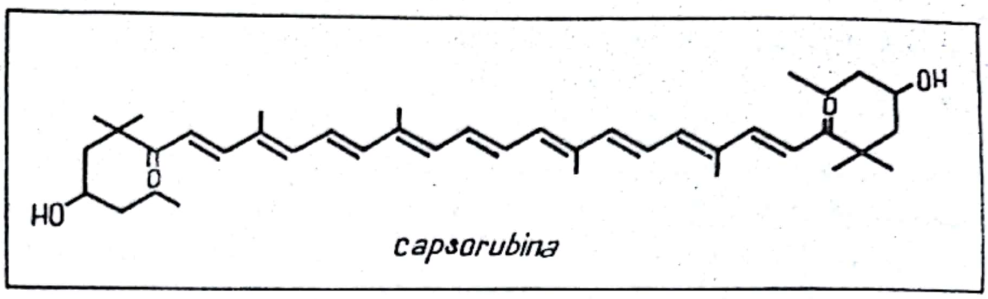
Ardeiul mai conţine şi un alt alcaloid, capsicina, lichid uleios cu structură nedeterminată şi care este cel ce imprimă gustul iute, arzător.

Alţi componenţi sînt uleiul gras, acidul ascorbic, vitaminele B_1 şi B_2, nicotinamida, flavonozidele, hesperidozida şi eriodictiozida, precum şi un mare număr de carotinoide, capsantina, capsorubina, zeaxantina, xantofila, kriptoxantina, α -, β - şi γ -carotina.



capsanfina

Fructele de ardei sînt uneori foarte bogate în acid ascorbic, constituind materia primă din care Szent Györgyi a extras, pentru prima dată, acest acid, căruia i-a dat numele de vitamină C.



capsorubina

Tot din ardei, acelaşi savant a izolat şi amestecul celor două flavone (hesperidozida şi eriodictiozida), pe care le-a denumit "citrină" iar mai apoi vitamină P.

Adăugînd carotinoidele şi celelalte vitamine, ardeiul constituie prin aceasta un produs de mare valoare vitaminică.

Acţiune şi întrebuinţări.

Datorită capsicinei ardeiul este rubefiant şi revulsiv.

Gustul iute al capsicinei este perceptibil chiar într-o concentraţie de 1/9.000.000. Aceasta este localizată în epiderma placentelor şi în tegumentele seminţelor.

Se foloseşte în combaterea durerilor reumatice, nevralgice, lumbago, sub formă de tinctură, loţiuni.

Serveşte la prepararea vatei termogene.

Administrat per os este un stimulent energetic, apetisant.

De problema ardeiului şi utilizarea sa ca medicament, s-a ocupat, în ţara noastră, conf.dr.Csedő Carol.

PEYOTL

Reprezintă prototipul halucinogenelor din America Centrală, drogul fiind constituit din coroana uscată a cactusului Lophophora williamsii (familia Cactaceae).

Planta se prezintă ca un cactus fără ţepi, cu rădăcina pivotantă, ce creşte în pustiurile aride din nordul Mexicului şi în regiunea fluviului Rio Grande.

Drogul este amintit deja de către cronicile spaniole, în care poartă, alături de denumirea aztecă - peyotl -, denumirea

dată de călugării spanioli produsului, anume: rădăcina diavolului.

Deoarece ingerarea discurilor, sau "butonilor de mezcal", se făcea în cadrul unor ceremonii religioase ale indienilor, iar stările halucinatorii pe care le provoca această ingerare erau prea spectaculoase pentru a fi în concordanţă cu dogmele religiei spaniole, curînd după cucerirea Mexicului, s-a interzis indienilor, de către cotropitorii spanioli, folosirea acestor butoni de mezcal.

Interdicţia mergea atît de departe, încît, una din întrebările obligatorii pe care un preot catolic trebuia să o pună la spovedanie, se referea la faptul dacă cel ce se spovedea a avut sau nu grijă să evite intrarea în legătură directă cu diavolul prin ingerarea discurilor de peyotl.

Cu toată interdicţia însă, indienii au continuat folosirea butonilor de mezcal, cu timpul, cristalizîndu-se o nouă sectă religioasă, care împleteşte ritualurile barbare cu cele creştine, ingerarea butonilor făcîndu-se în cursul unor ceremonii religioase nocturne, în biserici aparţinînd cultului, în cursul unor interminabile incantaţii, discul de peyotl reprezentînd pentru credincioşi anafura din cadrul ceremoniilor religioase cunoscute la noi.

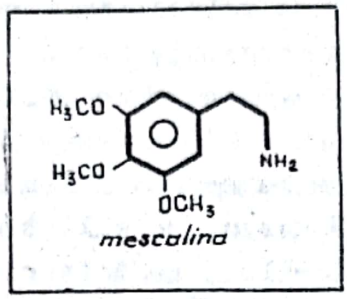
Astăzi se apreciază că acestei secte îi aparţin în S.U.A. în jur de 500.000 de adepţi.

Pentru prima oară, planta a fost descrisă de către medicul spaniol Hernandez, care a denumit planta Peyotl zachatecensis, descriind modul de administrare şi efectele pe care le produce.

Butonii de mezcal n-au constituit, de fel, un punct de îngrijorare pentru autorităţile din S.U.A., atîta vreme cît la dispoziţia consumatorilor stătea doar planta, sub forma acelor discuri, uscate şi cu gust dezagreabil.

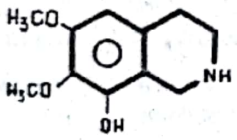
In momentul în care însă, acţiunea drogului a fost explicată prin elucidarea structurii chimice a alcaloizilor, pe care aceasta îi conţine, trecîndu-se în plus la obţinerea pe cale sinte-

tică a principiului activ, mezcalina, aceasta a devenit în S.U.A. unul din drogurile traficate în comerţul ilicit cu astfel de substanţe.

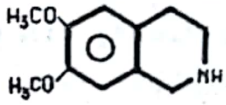


mescalina

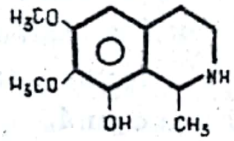
Mezcalina este principiul activ cu acţiune halucinogenă majoră, dar, alături de aceasta, din Lophophora williamsii au mai fost izolaţi şi alţi şapte alcaloizi, cu structură izochinoleinică.



anhalonină



anhalamină



anhalonidină

In legătură cu peyotl, la indienii din Mexic există numeroase legende, drogul fiind considerat a fi de origine divină.

Indienii Huicholi, la care peyotl poartă denumirea de hiculi, povestesc, că cactusul ar creşte pe urmele unui cerb vrăjit. Recoltarea sa se face din această cauză într-un mod care aduce a ritual, care pentru europeni este, dacă nu caraghios, cel puţin curios.

In perioada cînd Lophophora a ajuns la completa maturitate, indienii adulţi pleacă în grupuri, înarmaţi cu arcuri şi săgeţi, spre locurile cunoscute din strămoşi unde aceasta creşte. Pe drum, simulează ca nişte copii la joacă, căutarea urmelor cerbului, din cînd în cînd, unul dintre ei oprindu-se şi strigînd: "uitaţi-l".

Tovarăşii săi, ca şi cum ar fi convinşi că cel ce a strigat a văzut cerbul dispărînd în tufiş, lansează săgeţi în toate direcţiile. Ceremonialul se repetă din timp în timp, pînă se ajunge la locul unde creşte peyotl, iar la vederea primului cactus, tot grupul lansează săgeţi aproape de pămînt,pentru răpunerea cerbului vrăjit, imaginar.

La fiecare cactus se repetă lansarea săgeţilor, astfel încît recoltarea durează destul de mult timp (V.A.Reko - 1938).

Din coroana cactusului, se taie rondele, care în urma uscării dau butonii de mezcal, cu gust dezagreabil.

Din aceştia se prepară, prin macerare în adevăratul mezcal, o băutură obţinută din sucul de Agave fermentat (şi de la care s-a transmis apoi numele asupra butonilor), băutura cu efecte halucinogene.

Deoarece cantitatea de butoni macerati e relativ mică în raport cu cantitatea de mezcal folosită pentru obţinerea preparatului, băutura finală este slabă, din care cauză, indienii vor trebui să ingere cantităţi apreciabile pentru a-şi provoca acţiunea halucinogenă.

Din această cauză, ei cred că peyotl provoacă sete, şi deci, ca orice plantă care cere lichid, este aducătoare de ploaie.

Acţiunea acestor alcaloizi în organismul uman ar putea fi explicat în modul următor: din punct de vedere structural,mezcalina se apropie de catecholamine.

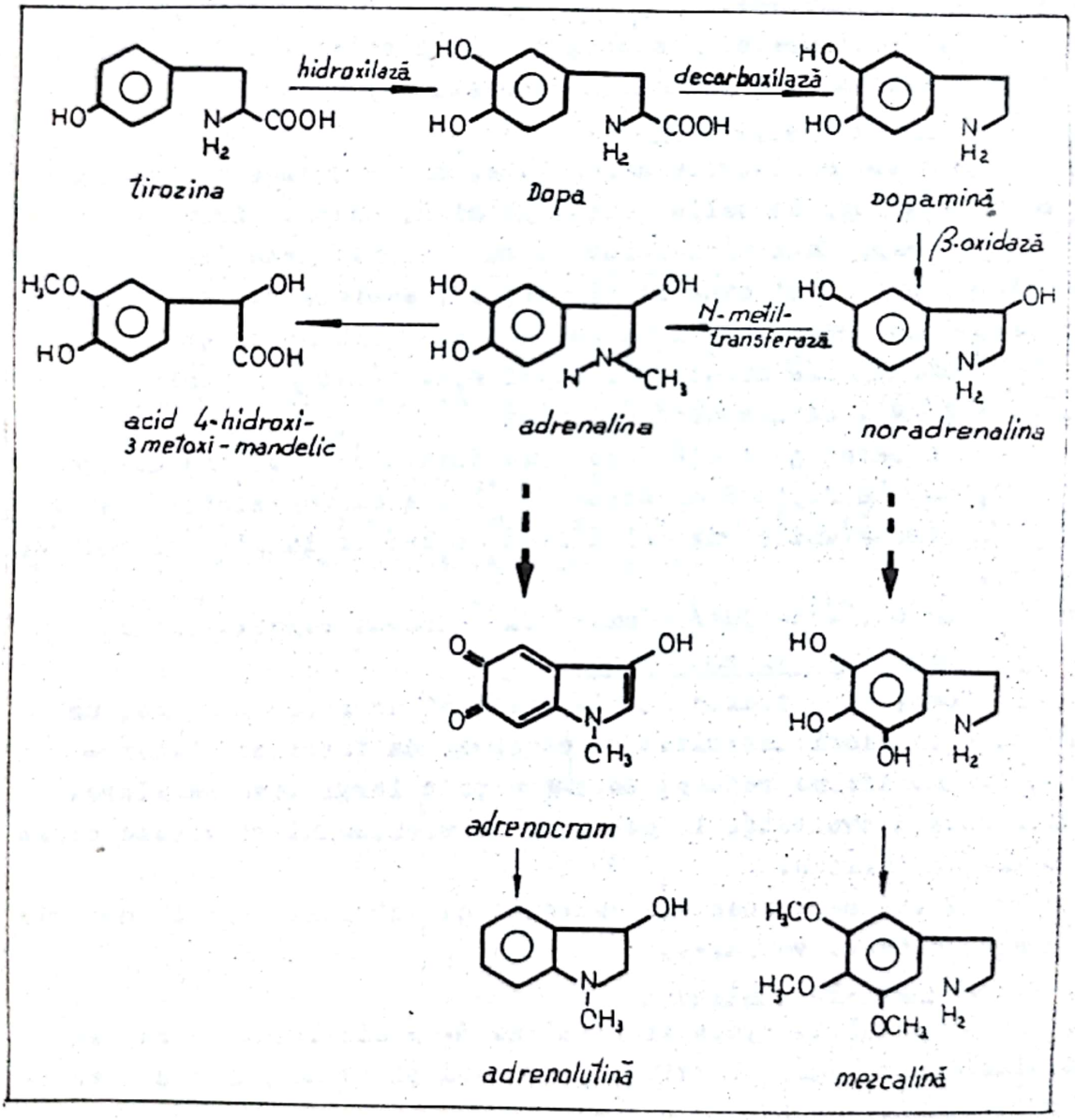
In anul 1954 Osmond a emis ipoteza că schizofrenia derivă dintr-un metabolism alterat al adrenalinei cu formarea unor produşi anormali ca adrenocromul şi adrenolutina, ipoteză bazată pe apariţia temporară a unei stări psihotice,la subiecţii normali, după injectarea cu astfel de metaboliţi.

După aceste date s-a presupus că unele amine importante pentru metabolismul sistemului nervos central, ca DOPA şi noradrenalina,- probabil mediatori cerebrali adrenergici - trebuie să fie precursorii metaboliţilor halucinogeni.

Pornind de la tirozină, în urma unor reacţii de oxidare

şi decarboxilare, în organismul animal ia naştere noradrenalina care, în urma metabolizării sale normale, trece în adrenalină şi mai apoi în acid 4-hidroxi-3-metoximandelic.

In cazul în care însă, procesele metabolice ar fi alterate, ar exista posibilitatea transformării noradrenalinei în compuşi asemănători mezcalinei, în timp ce din adrenalină se poate forma adenocromul şi adrenolutina. Aceste substanţe sînt capabile să declanşeze fenomene schizofrenoide.



RHIZOMA HYDRASTIDIS
Hydrastidis rhizoma

Reprezintă rizoamele lipsite sau nu de rădăcini ale plantei de origine nord-americană Hydrastis canadensis, aparţinînd familiei Ranunculaceae.

F.R.VIII prevede, ca drog oficinal, rizoamele însoţite de rădăcini (Rhizoma cum Radicibus Hydrastidis).

Caractere macroscopice.

Rizoame cilindrice neregulate, cu numeroase tuberozităţi pe suprafaţa lor, de talie destul de mică. Uneori sînt ramificate. Tot la suprafaţa rizoamelor se mai observă dese îngroşări circulare, precum şi cicatricele tijelor aeriene sau a rădăcinilor desprinse, care au o frumoasă culoare galben-aurie.

Rădăcinile subţiri şi lungi sînt tăiate, în unele sorturi comerciale, la 1 cm distanţă de rizom.

Culoarea generală este brun închis cu o uşoară nuanţă verzuie, iar în ruptură au aceeaşi culoare aurie, amintită mai sus.

Dimensiunile rizomului sînt de 1-5 cm lungime şi 5-10 mm grosime.

Gustul este foarte amar, iar mirosul caracteristic.

Caractere microscopice.

Secţiunea foarte simplă prezintă un suber subţire, un parenchim cortical dezvoltat şi un număr de fascicole libero-lemnoase cuneiforme reduse, separate prin largi raze medulare. Măduva este dezvoltată. In celulele parenchimului se găsesc druze de oxalat de calciu.

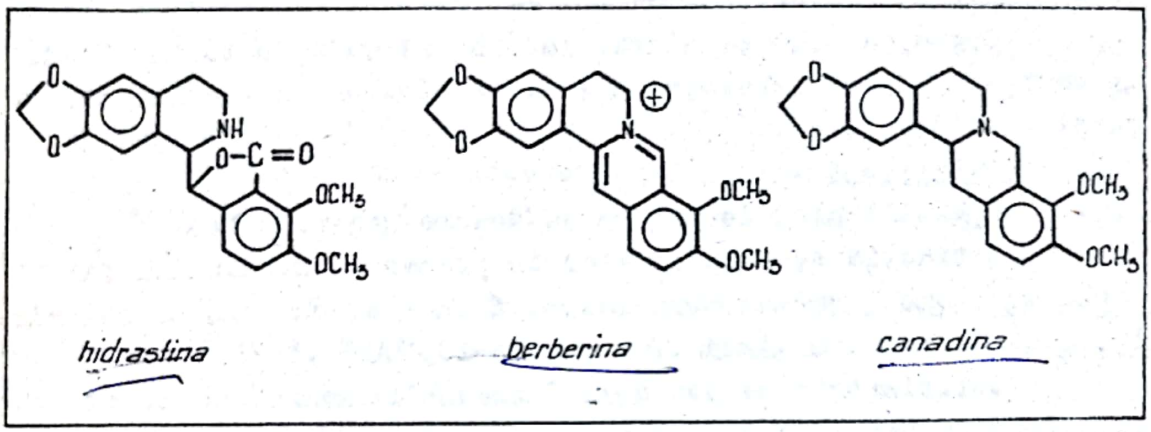
Toată secţiunea are culoarea caracteristică galben-aurie cu o uşoară tentă verzuie.

Compoziţia chimică.

Rizomul de Hydrastis conţine 3-4% alcaloizi cu nucleu izochinoleinic, care constituie, totodată şi principiile active ale produsului.

F.R.VIII pretinde cel puţin 2,5% alcaloizi totali.

Alcaloidul principal este hidrastina, aparţinînd structurii benzil-izochinoleinice. Se prezintă sub formă de cristale incolore, care prin oxidare cu acid azotic, sau permanganat de potasiu, se descompune în acid opianic şi hidrastinină.

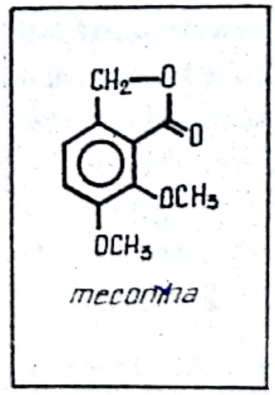


hidrastina berberina canadina

Coloraţia galbenă a produsului este dată de alcaloidul berberină care este o bază cuaternară de amoniu, caracter ce-i conferă şi culoarea.

Sub formă de urme se găseşte şi produsul de hidrogenare al berberinei, care se numeşte canadină (bază terţiară). Un alt alcaloid izolat de curînd este berberastina.

Mai conţine ulei gras, ulei volatil, fitosterol, precum şi urme de meconină.



meconina

Identificarea.

După extragerea alcaloizilor cu cloroform amoniacal şi evaporarea solventului, prin tratarea reziduului alcaloidic cu acid sulfuric concentrat şi un cristal de molibdat de amoniu, apare o coloraţie albastră.

Cromatografia pe hîrtie lasă să se vadă, în lumină Wood, un spot auriu pentru berberină şi un spot albastru-verzui corespunzător hidrastinei.

Dozarea.

F.R.VIII prevede metoda de dozare gravimetrică.

Extracţia se face cu eter în prezenţa amoniacului iar deplasarea sub formă de sare solubilă în apă, cu acid clorhidric 1%. Uscarea reziduului se face la 103-105°C.

Colorimetric se pot doza împreună hidrastina şi berberina, extrăgînd pulberea de produs vegetal cu eter amoniacal, separarea extractului eteric şi adăugarea de soluţie 0,5 N de acid sulfuric. Prin evaporare, pe baia de apă, rămîne numai soluţia acidă. Această soluţie se trece peste o coloană de florizil, se eluează coloana cu alcool alcalinizat, se evaporă la sec, se dizolvă în acid sulfuric, se adaugă bicromat de potasiu şi se determină extincţia la 600 nm.

Acţiune şi întrebuinţări.

Datorită hidrastinei are proprietăţi vasoconstrictoare şi ocitocice, pe cînd berberina îi conferă din contra, o acţiune hipotensoare dar mai ales hemostatică. Pentru această acţiune a fost folosit de mult timp de către indienii irokezi.

Se utilizează sub formă de extract fluid, ca antihemoragic uterin.

CURARA

Curara poate fi socotită drept extractul concretizat obţinut din scoarţele unor liane.

Inainte de a i se determina cu precizie originea şi compoziţia chimică, sub denumirea aceasta se înţelegea un produs cu

aspect rezinos, adus în Europa în ambalaje caracteristice şi care era folosit de indigenii din bazinul Amazonului pentru a otrăvi vîrful săgeţilor.

Se cunoştea această otravă de vînătoare sub numele original de "uirarery", "woorara" sau "aurari", încă din timpul conchistei spaniole, din secolul XVI. Săgeţile otrăvite, folosite şi astăzi, sînt scurte şi se lansează cu ajutorul unui tub din trestie de bambus denumit "sabarcană".

Uneori, prepararea acestei otrăvi, era însoţită la indieni de sacrificii, fiind folosită de preoţi împotriva unor duşmani ai tribului.

In acest caz, sub acţiunea curarei, victima era imobilizată, dar conştientă, murind prin asfixie datorită paralizieі muşchilor aparatului respirator.

Totuşi, trebuie spus, că împotriva oamenilor otrava era numai rareori folosită, constituind, în principiu, o armă de vînătoare.

Principiile active nu acţionează decît la introducerea în circuitul sanguin, neresorbindu-se la administrare orală. Din această cauză, carnea vînatului rămînea comestibilă.

Deoarece prepararea otrăvii se făcea de către oameni iniţiaţi, în cadrul unei forme de cult, abordarea datelor în legătură cu acest produs a fost extrem de dificilă. Abia, cu mult mai tîrziu, în zilele noastre, odată cu încercările de "civilizare" a triburilor de indieni din bazinele fluviilor Amazon şi Orinoco, s-a putut ajunge la izvoarele provenienţei curarei.

Curara originală reprezintă un extract la prepararea căruia, în afară de scoarţa de Chondodendron tomentosum sau Strychnos, se foloseau şi alte ingrediente de origine vegetală, ca scoarţe de pe ramuri sau rădăcini, frunze, fructe din rumătoarele specii:

- Cocculus sp.,
- Piper sp.,
- Difenbachia sp.,
- Abuta sp.,
- Telitoxicum sp.

La acestea se mai adăugau, după fantezie, dinţi de şarpe, furnici, etc., ceea ce conducea la produse cu caractere diferenţiate, după tribul producător.

Abia în 1943 botaniştii unor expediţii americane în Mato-Grosso, au putut asista la preparare şi au reuşit să recolteze, în vederea identificării, plantele ce servesc pentru obţinerea curarei.

Conform descrierii acestora, indigenii procedează astfel: produsele vegetale şi eventual animale, în stare proaspătă, se macerează cu apă timp de cîteva zile. In tot acest timp se desfăşoară un ritual însoţit de incantaţii, într-un loc secret, ferit de ochii celorlalţi oameni.

Lichidul de lixiviere, obţinut în urma celor cîteva zile de macerare, este evaporat apoi în vase de pămînt, la un foc slab. Concentrarea extractului nu se face la întîmplare, ci se efectuează probe privind acţiunea sa. Pentru aceasta se face o mică incizie pe braţ şi sub rană se aduce o mică cantitate de extract în aşa fel ca aceasta să vină în atingere cu firul de sînge care se scurge din rană. Dacă sîngele se coagulează de jos în sus, în direcţia rănii, concentrarea este considerată ca terminată; invers, dacă sîngele ce se scurge spală coagulul, mai trebuie încă să se continue concentrarea.

Deseori, concentrarea lichidului de lixiviere se făcea la indieni într-un cort, în care erau adunate toate femeile bătrîne ale tribului, care deveniseră o povară pentru cei ce trebuiau să le întreţină.

Bătrînele trebuiau să cînte tot timpul concentrării fierturii, cortul fiind închis din toate părţile. Cînd, în cele din urmă, nu se mai auzea nici un glas cîntînd se ştia că otrava e suficient concentrată, se deschidea cortul şi se stingea focul.

Incetarea cîntecului indica, că şi ultima bătrînă murise, datorită vaporilor toxici degajaţi după ce se ajungea la un anumit stadiu de concentrare.

Cînd operaţia se considera terminată, produsul, care arăta ca un gudron rezinos, se filtra printr-un filtru de iarbă şi

se turna în vase potrivite.

După forma vasului se cunosc mai multe feluri de curara, care reprezintă totodată şi sorturi comerciale:

- curara de tigvă sau de calebasse, reprezintă sortul care a fost turnat în tigvele unor cucurbitacee tropicale şi care se prepară din specii de Strychnos;

- cînd curara a fost turnată în ulcele de pămînt poartă numele de curara de oală (Topfcurare);

- cea mai estimată este curara de tub care vine în tuburi de bambus, tăiate de dimensiunea unui internod, umplute cu produs.

Curara de tub şi curara de oală provin de la specii de Chondodendron.

Caractere macroscopice.

Se prezintă, după cîtva timp de conservare, ca un produs cu aspect rezinos, de culoare brun negricioasă. Scoasă din recipientele în care a fost condiţionată, are forma unor fragmente neregulate, casante, cu suprafaţa strălucitoare în spărtură, uneori cu o structură cristalină.

Are un gust foarte amar, iar mirosul este empireumatic.

Nu se solvă în eter sau benzen şi este parţial solubilă în apă sau alcool, dînd o soluţie, de culoare roşie închis, cu reacţie acidă.

Compoziţia chimică.

Cea mai activă curara este cea obţinută din specii de Menispermaceae. Pentru obţinerea sa sînt folosite scoarţele speciilor:

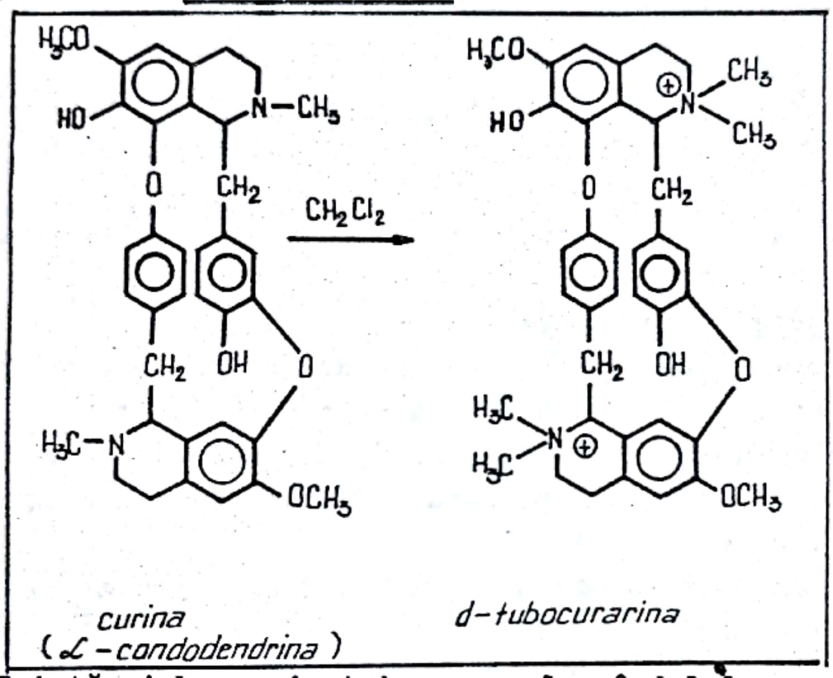
- Chondodendron tomentosum,
- Chondodendron platyphyllum,
- Chondodendron candicans,
- Chondodendron limaciifolium.

Conţine 2-7% alcaloizi cu nucleu bis-benzil-izochinoleinic. Poartă această denumire, deoarece cei mai importanţi alcaloizi sînt constituiţi din două nuclee benzil-izochinoleinice cuplate printr-o legătură eterică.

Cînd sînt sub formă de baze cuaternare de amoniu, solubi-

le în apă, poartă denumirea de curarine, pe cînd bazele terţiare, insolubile şi cu activitate farmacodinamică redusă, au fost numite curine.

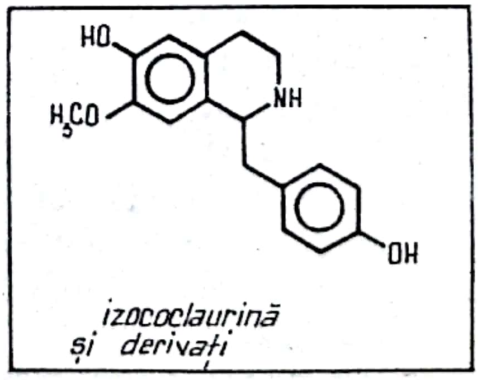
Cel mai important dintre aceşti alcaloizi este tubocurarina, izolată în 1935 de King, din curara de tub. Baza terţiară corespunzătoare este curina. Cele două substanţe fac parte din grupa aşa zişelor <u>baze asimetrice</u>.



curina (ℒ-condodendrina) *d-tubocurarina*

Există şi <u>baze simetrice</u> care la rîndul lor pot fi, mai departe, divizate în baze terţiare şi cuaternare.

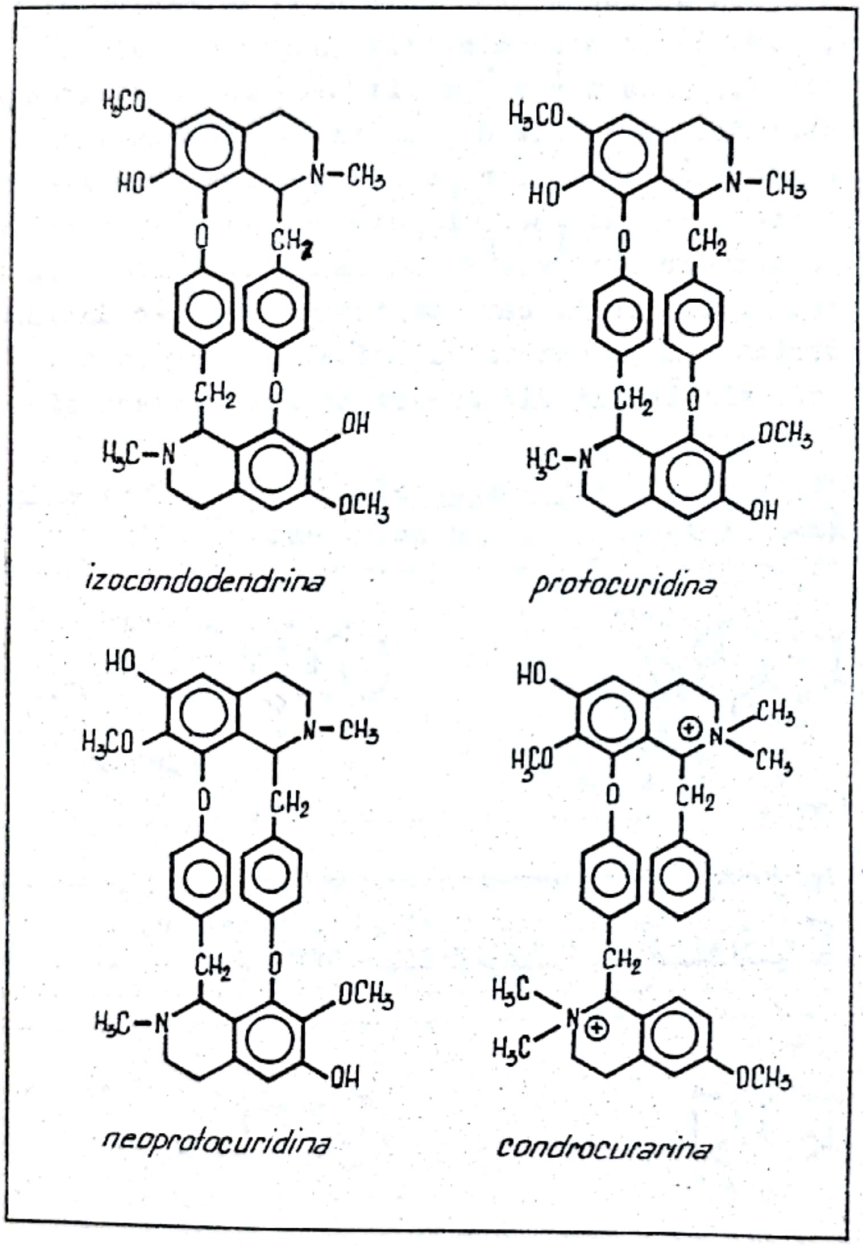
S-au izolat şi alcaloizi cu structura numai pe jumătate a curinelor, deci cu nucleu benzil-izochinoleinic şi care reprezintă, de fapt, precursorii biogenetici imediaţi, care prin cuplare formează moleculele alcaloizilor dubli.



izococlaurină şi derivaţi

Astfel este izococlaurina şi derivaţii săi.

Dintre bazele simetrice ce provin prin cuplarea unor monomeri de tip izococlaurină, prezentăm structurile izocondodendrinei, protocuridinei, neoprotocuridinei, condrocurarinei.



O curara foarte toxică este aşa numita curara de Loganiaceae, preparată din speciile de Strychnos:

- Strychnos guaiensis,

- Strychnos toxifera,
- Strychnos castelnaei,

dar şi din multe alte specii de Strychnos, dependent de tribul în care se face prepararea.

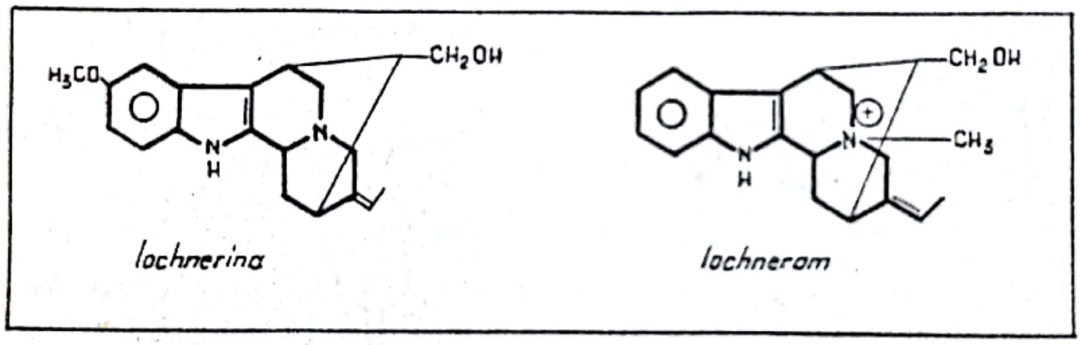
In America se cunosc în jurul a 50 de specii de Strychnos dintre care, peste 35, conţin alcaloizi curarimimetici.

De altfel, prin cromatografie, s-au pus în evidenţă peste 80 de alcaloizi din sorturile de curara de Loganiaceae.

Corespunzător speciilor de Loganiaceae s-au izolat din curara alcaloizi de tipul lochnerinei. Cei mai importanţi sînt însă bazele cuaternare din grupa calebasinei, xantocurinei, fluorocurinei sau toxiferinei, caracterizate printr-o dublare a structurii stricninei şi dotate cu o înaltă toxicitate.

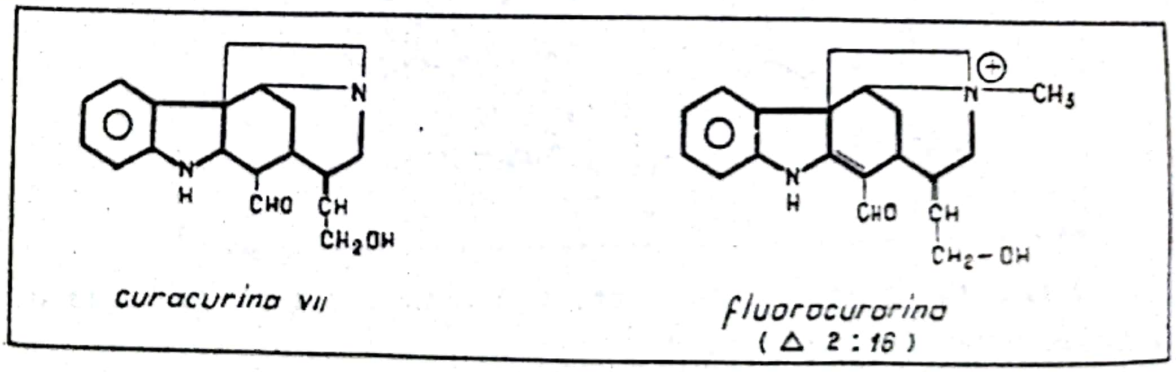
Astăzi, alcaloizii din curara de Loganiaceae sînt împărţiţi în două grupe:

1. <u>alcaloizi de tip sarpagină</u> (sarpagina provenind de la nucleul ichimbanului, cu ciclul E modificat);



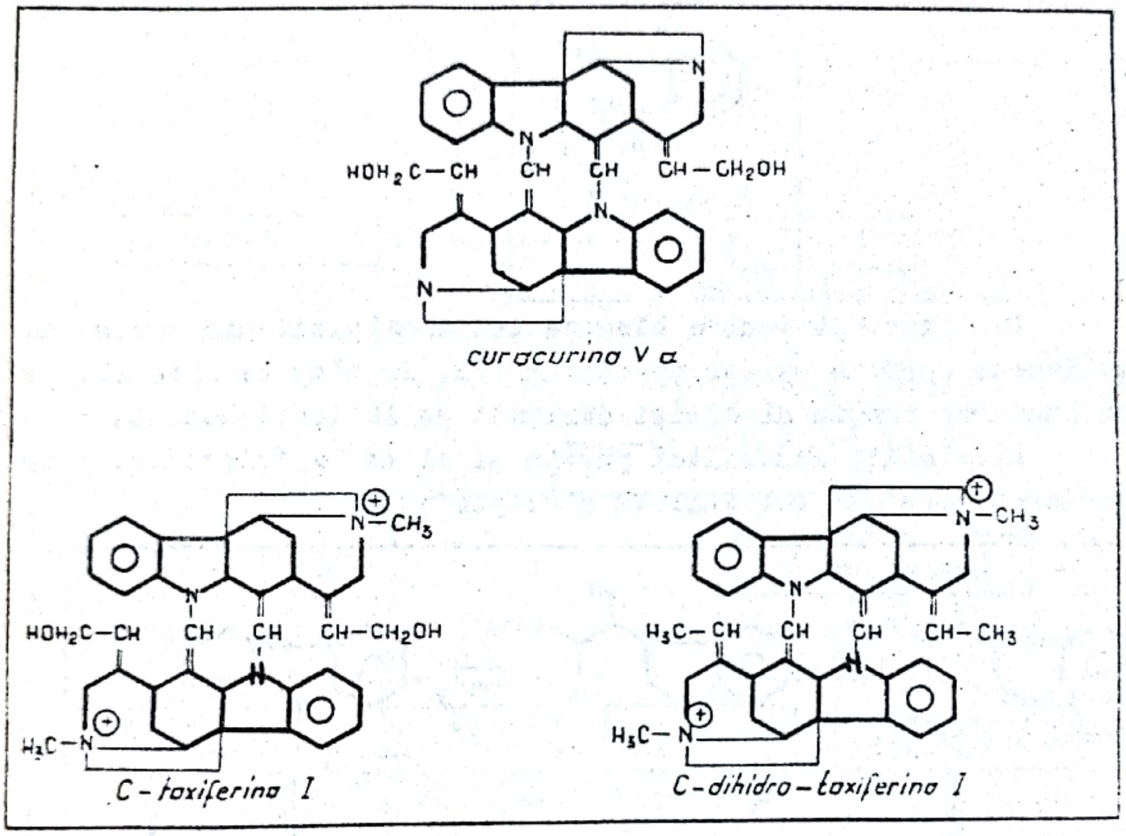
lochnerina — lochneram

2. <u>alcaloizi de tip stricnină</u>, care pot fi mono sau dimeri.

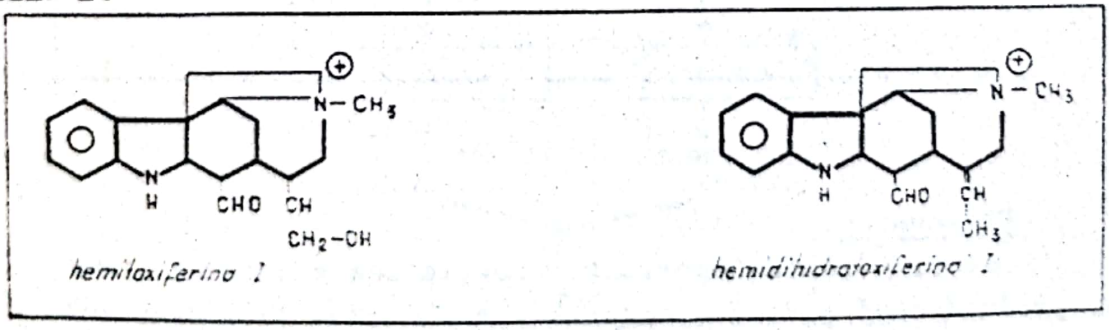


curacurina VII — fluoracurarina (Δ 2:16)

Dintre alcaloizii monomeri mai importanţi sînt curacurina şi fluorocurarina, în timp ce dintre alcaloizii dimeri mai importante sînt toxiferinele.

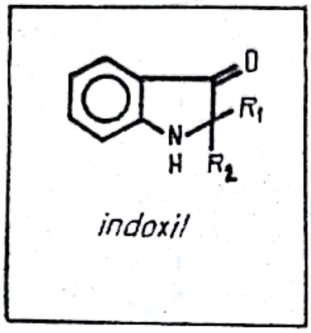


Astăzi, prin semisinteză, se obţin din stricnină alţi doi alcaloizi curarimimetici, hemitoxiferina I şi hemiditoxiferina I.



Datorită numărului mare de alcaloizi, din această grupă, au fost denumiţi cu cifre şi litere.

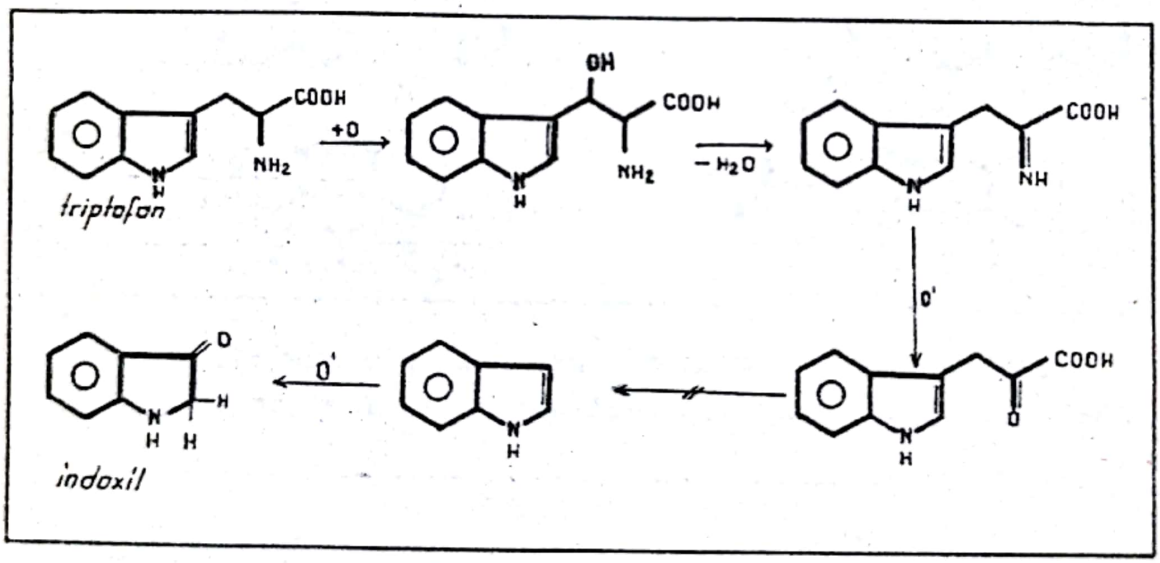
In curara se găsesc şi alcaloizi derivaţi ai indoxilului α -substituit, coloraţi în galben.



indoxil

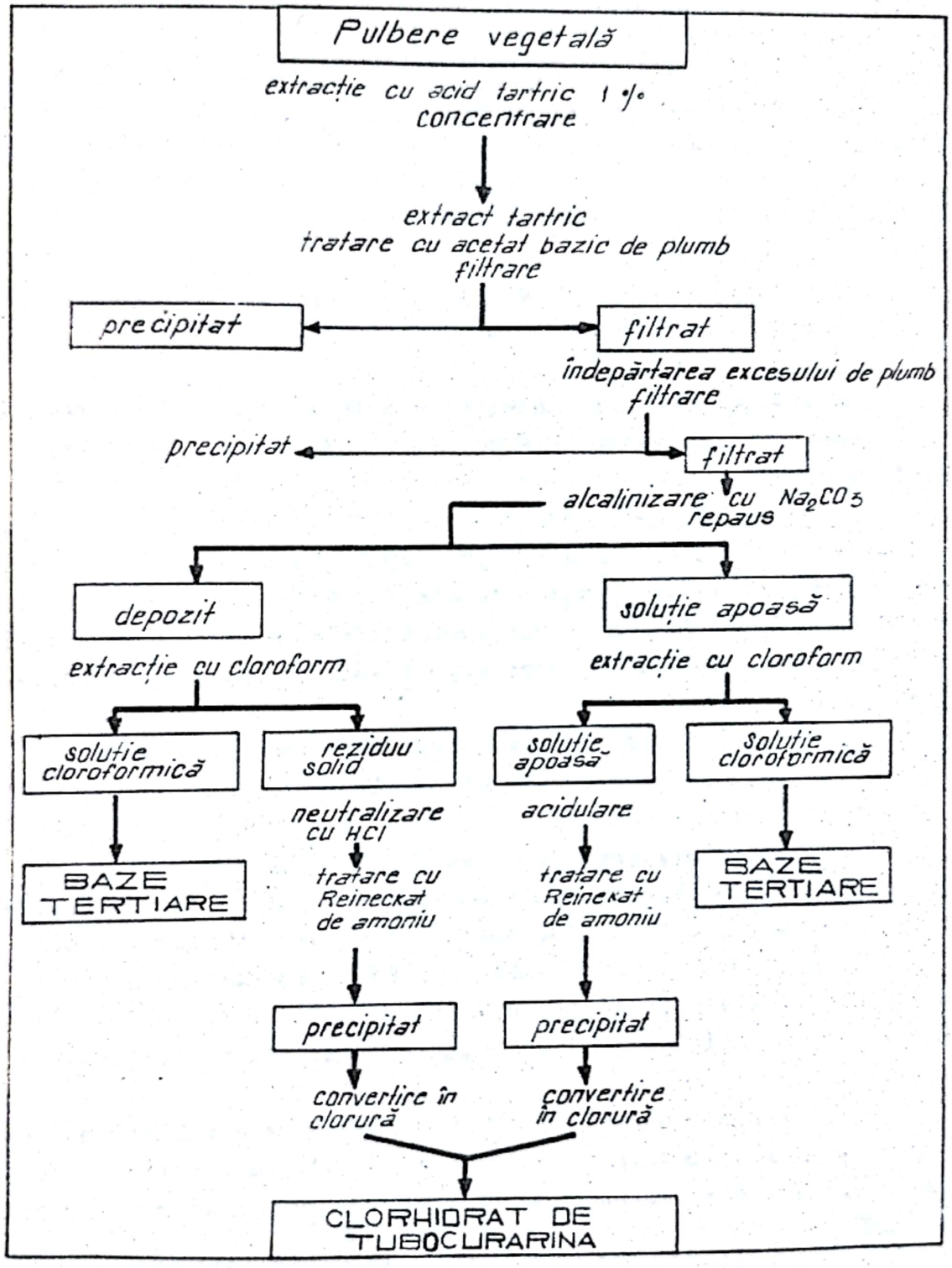
Din punct de vedere biogenetic, alcaloizii din curara de Loganiaceae aparţin seriei triptofanului, în timp ce speciile de Chondodendron conţin alcaloizi derivaţi de la fenilalanină.

Alcaloizii indoxilici provin şi ei de la triptofan, prin degradarea acestuia sub influenţa triptofanazei.



Prepararea.

Datorită marii importanţe terapeutice a curarei, astăzi este produsă după procedee moderne. Marile case de medicamente din S.U.A. au instalat staţii de percolare chiar în junglă, în ba-


Pulbere vegetală
extracție cu acid tartric 1 %
concentrare
extract tartric
tratare cu acetat bazic de plumb
filtrare
precipitat
filtrat
îndepărtarea excesului de plumb
filtrare
precipitat
filtrat
alcalinizare cu Na_2CO_3
repaus
depozit
soluție apoasă
extracție cu cloroform
extracție cu cloroform
soluție cloroformică
reziduu solid
soluție apoasă
soluție cloroformică
neutralizare cu HCl
acidulare
BAZE TERTIARE
tratare cu Reinecșat de amoniu
tratare cu Reinecșat de amoniu
BAZE TERTIARE
precipitat
precipitat
convertire în clorură
convertire în clorură
CLORHIDRAT DE TUBOCURARINA

zinul Amazonului, care prepară pe loc un extract concentrat de Chondodendron tomentosum. Aceste extracte sînt trimise apoi în uzinele din S.U.A., unde se procedează la defecarea cu acetat de plumb, se precipită bazele totale sub formă de picrat, se purifică, se metilează pentru transformarea bazelor terţiare în baze cuaternare şi apoi se prepară extracte standardizate biologic sau D-tubocurarină pură(vezi pag.189).

Identificarea.

Alcaloizii din curara pot fi identificaţi cu ajutorul cromatografiei sau prin electroforeză pe hîrtie.

Dozarea.

Se efectuează prin cîtărirea exactă a unei probe care după dizolvare în apă se tratează cu reactiv Millon şi se fotometrează la 430 nm.

Acţiune şi întrebuinţări.

Acţiunea farmacodinamică principală este imprimată de D-tubocurarina, după descoperirea căreia a fost posibilă utilizarea sa în terapeutică. Este un toxic care acţionează asupra legăturii neuromusculare, ceea ce provoacă o paralizie progresivă a mişcărilor voluntare.

Acţionează rapid şi se elimină tot atît de repede.

Este activă numai introdusă în circuitul sanguin, pe cînd pe cale bucală este inactivă.

Inainte vreme, preparate nestandardizate din curara se prescriau în hidrofobie, tetanos sau chorea, dar aceste preparate aduceau pentru cel căruia i se administrau, mari riscuri cu sine.

Abia în ultimii 20 de ani au fost introduse preparate standardizate, a căror utilizare înlătură orice risc.

Curara inhibă specific transmisibilitatea excitaţiei neuromusculare.

La excitarea nervilor motori, ia naştere acetilcolina,care duce, prin acţiunea sa la nivelul sinapsei, la contracţie musculară. Curara scade pragul de excitaţie al sinapsei pentru acetilcolină.

De altfel, astăzi se admite teoria conform căreia, cura-

rimimeticele se fixează pe receptori, acetilcolina neputîndu-şi manifesta acţiunea.

La nivel molecular, pentru ca o substanţă să posede o anumită acţiune asupra receptorului, se presupune că trebuie să prezinte două proprietăţi indispensabile:

a. să posede afinitate pentru respectivul receptor şi totodată,

b. să fie dotată cu activitate intrinsecă.

Curara posedă o afinitate mai mare faţă de receptor decît acetilcolina, dar e lipsită de activitate.

In acest mod, impulsul plecat de la sistemul nervos central nu mai este transmis muşchiului striat.

Datorită acestor proprietăţi, preparatele din curara sînt utilizate în chirurgie deoarece conferă relaxare musculară, astfel încît devine posibil, ca în marile intervenţii, narcoza să se facă superficial (înlăturarea riscului), doar în scopul eliminării senzaţiilor dureroase şi a conştiinţei.

Curara nu este nici anestezic, nici analgezic.

De asemeni, curara, sub forma preparatelor standardizate se utilizează în psihiatrie, în tratamentul prin electroşoc, pentru a evita contracţii musculare puternice ce ar putea duce la luxaţii sau fracturi.

Ca armă de luptă şi vînătoare provoacă moartea victimelor prin asfixie, ca urmare a paralizării muşchilor aparatului respirator.

Luînd drept model D-tubocurarina, astăzi se prepară numeroase curarizante de sinteză.

ERYTHRINA SP.

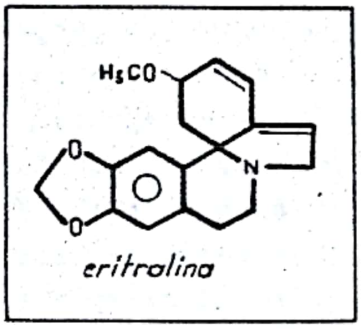
In Mexic se folosesc seminţele a aproximativ 12 specii de Erythrina, din familia Leguminosae, denumite de mexicani colorines, patoles, pichocos sau chocolines.

Florile şi scoarţa copacilor se utilizează prăjite cu ouă şi piper, în grăsime, fiind ingerate ca afrodisiac.

Datorită conţinutului în alcaloizi produsul posedă o acţiune brutală asupra nervilor motori.

La administrarea orală, dacă mucoasa bucală şi stomacală este intactă, alcaloizii cu acţiune curarizantă nu se resorb, în caz contrar însă se înregistrează paralizia nervilor motori, acţiune care se manifestă şi la injectare.

Alcaloidul răspunzător pentru această acţiune, este eritroidina, alături de care au mai fost izolate din seminţele speciilor de Erythrina şi alte fracţiuni alcaloidice al căror schelet este mai deosebit. Un astfel de alcaloid este eritralina din seminţele de Erythrina variegata.



eritralina

Alcaloizii cu acţiune curarizantă au azotul terţiar în moleculă, nu cuaternar cum este cazul alcaloizilor din curara.

Reprezintă un toxic cardiac, iar ingerarea unei cantităţi chiar reduse de astfel de seminţe provoacă o hipertensiune marcată.

FOLIUM BOLDO
Boldo folium

Produsul vegetal este constituit din frunzele recoltate de la Peumus boldus (Monimiaceae), arbore originar din Chile.

Caractere macroscopice.

Se prezintă ca frunze întregi, scurt peţiolate, de formă ovală sau eliptică, obtuze la vîrf. Marginile sînt întregi şi puţin răsfrînte către suprafaţa inferioară. Sînt coriace, sfărî-

micioase, aspre la pipăit pe faţa superioară datorită unor mici proeminenţe, reprezentînd bazele perilor.

Au lungimea cuprinsă între 3-8 cm şi lăţimea între 2-4 cm.

Culoarea este cenuşie sau cenuşiu-verzuie, iar gustul aromat şi amar. Mirosul este camforat.

Caractere microscopice.

Intr-o secţiune transversală se poate observa epiderma superioară cu pereţii exteriori foarte îngroşaţi şi, rar, peri stelaţi, bifurcaţi sau simpli. Mai des se văd bazele acestor peri.

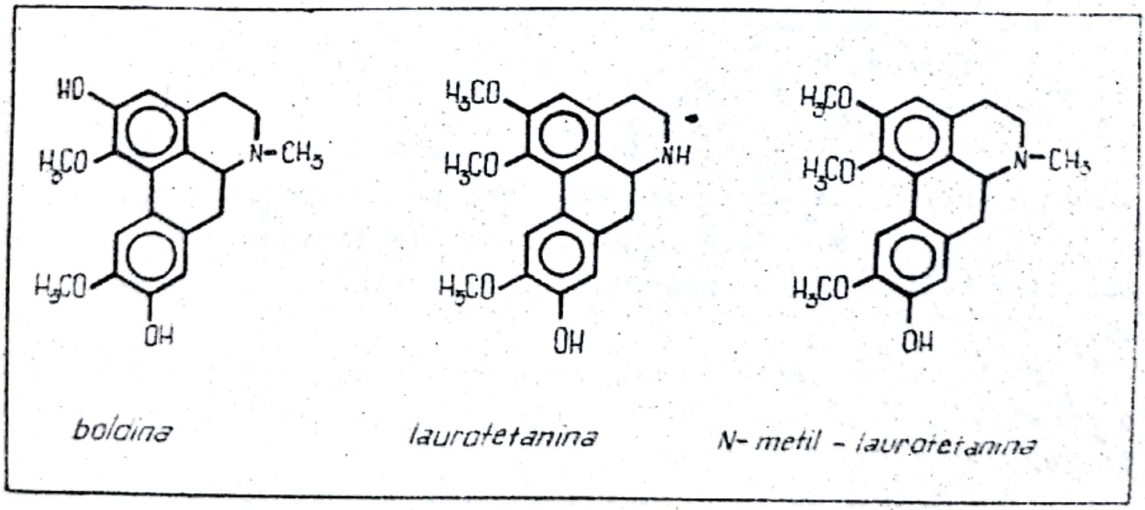
Urmează 1-3 rînduri de celule hipodermice, colenchimatoase. Mezofilul este heterogen asimetric, iar fascicolul conducător colateral, înconjurat de un periciclu sclerificat.

Epiderma inferioară prezintă stomate cu 7 celule anexe şi aceiaşi peri stelaţi.

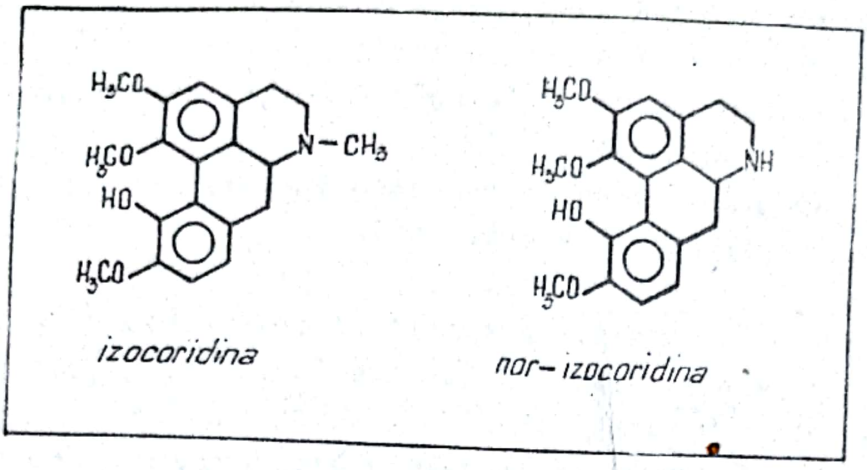
Compoziţia chimică.

Principiile active sînt constituite din alcaloizi cu nucleu aporfinic în proporţie de circa 2%.

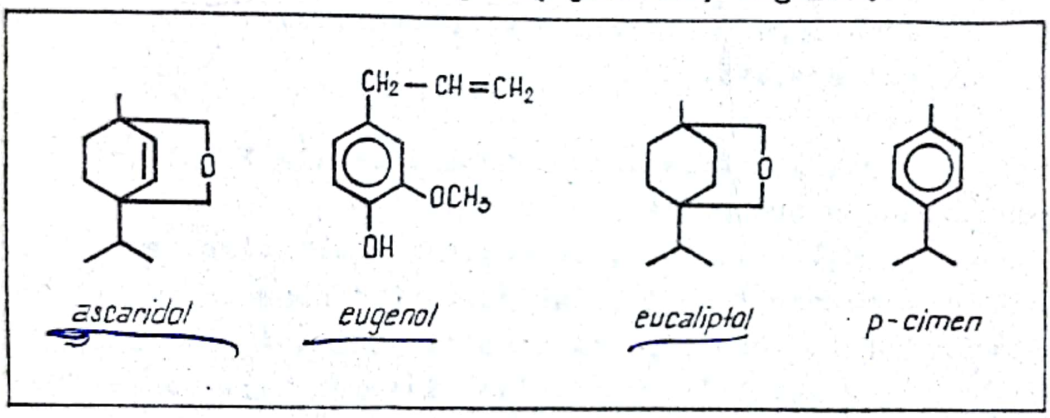
Alcaloidul principal, cunoscut de mult timp, este boldina, alcaloid cu caracter fenolic, însă datorită cromatografiei pe hîrtie au mai fost identificaţi şi alţi derivaţi aporfinici, ca: laurotetanina, N-metil-laurotetanina, izo- şi nor-izocoridina precum şi sparteina, laurolitrina, reticulina.



boldina *laurotetanina* *N- metil - laurotetanina*



In frunzele de Boldo se mai găseşte 2% ulei volatil constituit din ascaridol, eucaliptol, p-cimen, eugenol.



Se pune problema prezenţei unui glucozid, boldoglucina, care nu a fost însă confirmată de toţi autorii.

In sfîrşit, mai conţine taninuri şi flavone.

Actiune şi întrebuinţări.

Boldina este un stimulent al digestiei, dar mai importante sînt proprietăţile colagoge, cînd volumul secreţiei biliare nu creşte, însă se modifică caracteristicile fizico-chimice şi fluiditatea bilei. Are şi proprietăţi hipnotice şi anestezice slabe.

Poate fi întîlnit în numeroase preparate hepatice. Industria noastră produce preparatul Boldocolin, ce conţine extract de Boldo.

In unele ţări, cum ar fi Chile, se foloseşte ca antihelmintic, datorită conţinutului în ulei eteric.

De asemeni, măreşte diureza şi favorizează eliminarea acidului uric.

OPIUM

Produsul denumit opiu reprezintă latexul concretizat la aer, recoltat în urma inciziilor practicate pe suprafaţa capsulelor nematurizate ale macului.

Primele indicaţii certe despre opiu au fost găsite în cărţile de lut din biblioteca lui Assurbanipal, descoperită în urma săpăturilor arheologice ce au scos la lumină ruinele oraşului Ninive. Indicaţiile datează din secolul VII î.e.n.

Papirusurile egiptene şi documentele arheologice din Insula Creta semnalează cunoaşterea sa încă şi mai de timpuriu, aproximativ din secolele XVIII-XV î.e.n.

Papirusul Ebers, datînd din secolul XV î.e.n., conţine descrierea unui preparat pe bază de opiu, care e indicat ca "leac pentru a-i împiedica pe copii să strige prea tar ". Reţeta, care foloseşte termenul de spenn pentru opiu, indică următoarele: "grăuntele de spenn se amestecă cu excremente de muscă, în fel cu cele de pe pereţi; se formează un amestec care se bate; apoi se dă bolnavului timp de patru zile. Tipetele încetează imediat".

Dar cultura macului pare a fi cunoscută încă şi mai de mult timp. Astfel, în Peştera Liliacului de la Albanol (lîngă Granada), au fost descoperite capsule de mac vechi de peste 4000 de ani, folosite probabil în scopuri alimentare.

Numele de opiu provine de la cuvîntul grecesc "opios" care înseamnă suc. Obţinerea sa a fost descrisă de Teophrast, medic şi botanist, care a trăit în secolul IV î.e.n.

Teophrast arată, că grecii făceau deja deosebire între aşa numitul meconium (de la Mekone = oraşul macului), care se obţinea prin presarea capsulei sau a plantei întregi şi mai apreci-

atul opos, care reprezenta latexul concretizat, obţinut în urma incizării capsulelor imature de mac.

De altfel, capsulele de mac erau şi însemnele zeiţei Nyx (zeiţa nopţii la greci), precum şi simbolul lui Thantos (zeul morţii) şi ale lui Morfeu (zeul viselor).

După unele păreri, grecii ar fi luat cunoştinţă de opiu în timpul expediţiilor lui Alexandru Macedon, care l-ar fi adus din India.

In Odiseea, Homer aminteşte folosirea unui preparat, Nepentes, care după proprietăţi pare a fi opiu.

In antichitate, opiul se bucura de o deosebită apreciere din partea medicilor, fapt ilustrat şi de faptul,că în momentul cînd Nero a cerut medicului său personal un leac universal, acesta a preparat un amestec al cărui principal principiu activ era opiul. Acest remediu s-a menţinut multe secole în farmacii ca medicament de bază, sub denumirea de Theriak.

De asemeni, Laudanum-ul lui Paracelsus, redescoperit de Sydenham, nu era altceva decît o tinctură de opiu diluată.

Macul este o plantă de cultură originară din Orientul apropiat şi mijlociu. Datorită cultivării sale intensive, în regiuni cu condiţii pedoclimatice diferite şi aceasta de mii de ani, a condus la naşterea unui mare număr de forme şi soiuri, în aşa fel încît specia Papaver somniferum prezintă o variabilitate extrem de largă.

Se cunosc şi se utilizează azi, în deosebi, soiuri pentru opiu, pentru morfină sau pentru sămînţă.

Este cultivat ca plantă alimentară, oleaginoasă, medicinală şi ornamentală.

Centrele de greutate pentru cultura sa sînt: India, China, Iran, Turcia, U.R.S.S.

In măsură mai mică se cultivă şi în Europa şi anume în Grecia, Iugoslavia şi Bulgaria.

Pe plan mondial varietăţile cele mai mult cultivate de mac, atît pentru producţia de opiu cît şi pentru cea de seminţe sînt:

- Papaver somniferum var.glabrum: flori purpurii,capsule

mari, globuloase, seminţe negre violacei;

- Papaver somniferum var. album: flori albe, capsule ovoide, indehiscente, seminţe alb-gălbui;
- Papaver somniferum var.nigrum: flori violacee, capsule globuloase, dehiscente prin pori, seminţe cenuşii;
- Papaver somniferum var.setigerum: flori violete, în Europa meridională semisălbatic.

La noi culturile cele mai întinse se găsesc în Moldova, pe circa 8-10.000 ha, iar lucrările din ultimii 10 ani au condus la obţinerea unor soiuri valoroase ca:

- soiul Tîrgu Mureş (Kopp-Kotilla),
- linia Cluj A (alb) şi Cluj R (roşu)(Felecan-Mleşniţă),
- soiul local Măgurele (Coiciu şi colaboratorii).

Asupra apariţiei macului pe pămînt, există multe legende, dintre care, cea mai cunoscută povesteşte că Buddha, ca să-şi alunge somnul,şi-ar fi smuls genele şi le-ar fi aruncat pe pămînt. Din aceste gene,pe locul unde au căzut, ar fi răsărit primele flori de mac.

O altă legendă, originară din ţinutul de hotar dintre Tailanda şi Birmania povesteşte, că un muritor de rînd ar fi ajuns, pe cărări ocolite, la un frumos palat în munţi aparţinînd prea frumoasei prinţese Nin. Omul, se îndrăgosteşte de prinţesă, dar fiind nevoit să se reîntoarcă acasă, îi duce mereu dorul, neştiind dacă palatul, prinţesa şi dragostea sa le-a cunoscut în realitate, sau dacă acestea trăiesc doar în închipuirea sa.

Pentru a-şi mai astîmpăra dorul, se căsătoreşte, dar tot nu-şi găseşte liniştea. Intr-o noapte visează că palatul din munţi este cuprins de flăcări, iar prinţesa moare sub ruine, inima ei transformîndu-se într-o piatră strălucitoare.

A doua zi de dimineaţă, omul, vrînd să afle în sfîrşit dacă palatul şi prinţesa sînt reale sau doar închipuite, ia calea munţilor, ajungînd în cele din urmă la ruinele palatului, încă fumegînde. Căutînd sub dărîmături, găseşte piatra strălucitoare în care se transformase inima frumoasei Nin, pe care o ia cu el

acasă. Din acea noapte, Nin îi va apare mereu în vis.

Dar soţia sa, găsind piatra, o aruncă într-o zi în grădină unde piatra se sparge în nenumărate fragmente. Din fiecare ciob va răsări o floare de mac.

In noaptea următoare, Nin îi apare omului pentru ultima oară în vis, spunîndu-i, că îi dăruieşte latexul capsulelor de mac pentru a-şi aduce mereu aminte de frumuseţea dragostei sale.

Puterea opiului asupra celor care i-au devenit sclavi e ilustrată de o legendă pe care Marco Polo, în călătoriile sale prin Asia, a auzit-o şi pe care a redat-o în cartea sa. Tema a fost reluată de Beaudelaire într-una din cărţile sale.

Seicul Hassan Ibu Sabah era stăpînul unor teritorii întinse între Marea Caspică şi Mediterană, dar fiind hain, îşi construise undeva în munţi un castel la care se ajungea foarte greu. Se povestea despre el, că toţi cei care ar intra vreodată în slujba lui la castel, nu se mai întorc şi-i sînt atît de credincioşi încît îşi dau orbeşte şi viaţa pentru el.

Un tînăr, dorind să intre în slujba şeicului, a făcut drumul pînă la castel, unde i s-a dat o băutură şi a fost condus într-o grădină cum nu mai văzuse, în care se auzea o muzică suavă ce l-a fermecat.

Cînd visul i se părea mai frumos, a fost silit să bea o licoare care a transformat dintr-odată toată minunăţia din jurul său în deznădejdia cea mai adîncă, iar o voce i-a spus, că şeicul posedă atît licoarea ce-l transpune în rai cît şi pe cea ce-l cufundă în iad. Dacă-i va da ascultare şeicului va putea trăi toată viaţa fericit, de nu, va muri de deznădejdie.

Tînărul a ales fericirea.

Marco Polo nu precizează dacă legenda se referea la o băutură preparată din opiu dar, majoritatea autorilor, presupun că despre aceasta e vorba în legendă.

Există totuşi cercetători, care susţin că licoarea înrobitoare se referea la un preparat cu haşiş.

De altfel, iniţial, opiul se mesteca. Abia din secolul XVII opiul începe să se fumeze.

In acest scop însă, opiul, inițial cu gust și miros dezagreabil, se supune unei ușoare torefieri, după care, masa devenită moale prin încălzire se frămîntă. Se reia cu apă pînă la obținerea unui sirop, care se lasă în ulcele de lut timp de mai multe luni, cînd are loc o fermentare și totodată o concentrare prin evaporarea apei. Produsul obținut poartă denumirea de chandu.

10 g chandu conțin 1 g morfină, dar, deoarece prin fumare o mare parte din substanța activă se pierde, doar 20-30% din morfina existentă în grăuntele de chandu, adus în pipa fumătorului de opiu, va ajunge în organismul acestuia.

Obținerea opiului.

Operația de obținere a opiului este foarte migăloasă, se efectuează numai manual, cere o anumită îndemînare și ca atare este deosebit de costisitoare. De aceea, obținerea opiului după metoda clasică este posibilă numai în țările Asiei Centrale unde se face o risipă enormă de energie fizică umană și unde deci valoare mîinii de lucru este derizorie. Tot din aceeași cauză ea nu rentează pentru țările Europei, unde au fost căutate alte metode pentru a se ajunge la alcaloizii din mac.

La 8-12 zile după ce petalele florilor au căzut și capsulele au ajuns la dimensiunile maxime, dar sînt încă de culoare verde, se supun operației de scarificare. Pentru aceasta se folosesc lame ascuțite sau cuțite speciale cu ajutorul cărora se practică incizii pe suprafața capsulelor. Forma și numărul lamelor scarificatoare variază după localitatea producătoare.

Incizarea capsulelor se efectuează după amiaza sau spre seară, pe timp uscat. Adîncimea inciziilor nu trebuie să treacă de jumătatea grosimii pericarpului pentru a deschide numai laticiferele. Dacă se secționează tot peretele capsulei există pericolul ca latexul exudat să se scurgă în interior, ceea ce duce la pierderi. Forma inciziilor depinde, de asemenea, după regiuni și poate avea diverse direcții, cu una sau mai multe incizii, aplicate odată sau în mai multe reprize la aceeași capsulă, așa cum reiese din fig. 6.

Scanned with OKEN Scanner

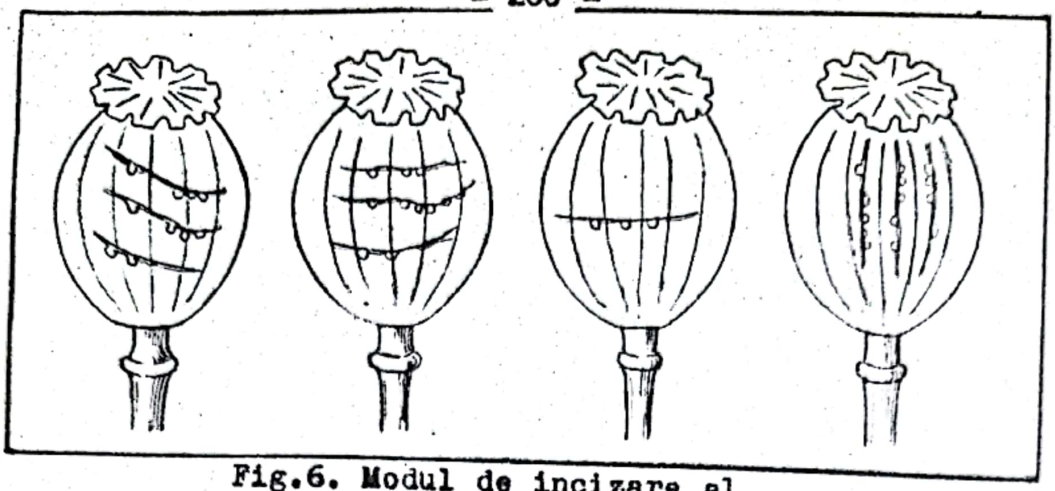


Fig.6. Modul de incizare al capsulelor imature de mac.

Latexul de culoare albă care se scurge din inciziile astfel practicate (nu mai mult de cîteva picături pentru o capsulă - cam 0,05 g) se coagulează, în cîteva ore, din cauza contactului cu aerul și, totodată, începe să se închidă la culoare.

A doua zi de dimineață, cu un răzuitor sau cu o scafă specială, confecționată din lemn sau din metal, se răzuiesc picăturile de latex de pe suprafața capsulelor. Cînd în scafă s-a strîns o oarecare cantitate se adună într-un cocoloș și se păstrează într-un coș pe care-l poartă cu sine, recoltatorul. La sfîrșitul zilei de recoltare cocoloașele de latex se duc la stația de uscare unde sînt expuse la soare, în fiecare zi, timp de mai multe zile.

Pentru obținerea unui kilogram de opiu, este necesară scarefierea unui cîmp de 20.000 capete de mac, echivalent cu 250-300 de ore de muncă.

Cînd opiul a căpătat consistența unei paste foarte dense și s-a brunificat complet, este strîns în bucăți de dimensiuni variabile, între 1-2 kg. Altădată, aceste bucăți de opiu aveau forme diferite, de pîine, sferice, cilindrice etc., după regiune. Erau apoi ambalate în recipiente de capacitate mai mare, unde, pentru a evita aderarea lor, erau învelite în frunze de mac, foi de hîrtie, sau presărate cu semințe de Rumex. Astăzi se ambalează în cutii de tablă, sudate și învelite în folii de staniol sau de material plastic.

In ţările în care producţia de opiu este reglementată, aceasta reprezintă un monopol de stat şi diferitele loturi de latex recoltate se amestecă, după ce s-au efectuat analizele de laborator, astfel ca să rezulte un opiu uniform, cu o anumită concentraţie în alcaloizi, aşa cum cere farmacopeea sau normele de calitate.

Există o organizaţie internaţională care reglementează circulaţia stupefiantelor iar ţările ce au aderat la această organizaţie au instituţii, anume create, care controlează producţia şi aplică însemnele sale pe fiecare bucată de opiu, în conformitate cu normele în vigoare.

In Europa, unde aşa cum am văzut, producţia de opiu nu este posibilă în condiţiile actuale, s-a încercat valorificarea macului şi pe altă cale. Trebuie menţionat că în Europa concomitent cu obţinerea alcaloizilor, într-o formă oarecare, se urmăreşte şi obţinerea seminţelor. Acestea se folosesc, ca atare, în alimentaţie sau pentru extracţia uleiului gras.

Prin incizarea capsulelor imature se pierd seminţele. Invers, dacă se lasă planta pînă la completa maturizare a capsulelor se obţin seminţele dar nu mai este posibilă recoltarea opiului. Totodată conţinutul şi componenţa alcaloidică descresc considerabil.

Pentru a înlătura aceste neajunsuri farmacistul francez Tilloy a încercat să extragă alcaloizii din planta întreagă încă din 1823. Procedeul său nu şi-a găsit aplicarea în practică.

Abia în 1934 farmacistul maghiar J.Kabay pune la punct un proces tehnologic de obţinere a alcaloizilor din toată partea aeriană a macului, ajuns la maturitate, prin tratarea masei vegetale tocate cu o soluţie de bisulfit de sodiu. Extractul apos este concentrat pînă la consistenţă sirupoasă, urmînd reluarea cu alcool în scopul defecării (se precipită mucilagiile, pectinele, proteinele), distilarea solventului şi precipitarea morfinei cu sulfat de amoniu în mediu alcalin.

Alte metode moderne folosesc extracţia capsulelor cu alcool izobutilic amoniacal şi trecerea soluţiei prin coloane cu

răşini schimbătoare de ioni.

O variantă a metodei Kabay este utilizată pentru obţinerea alcaloizilor din mac în fabrica de alcaloizi de la Vişeu. Totalul brut alcaloidic este apoi fracţionat la fabrica Terapia din Cluj-Napoca, pînă la alcaloizii puri.

Caractere macroscopice.

Altădată opiul se prezenta sub forma unor turte rotunde, ovale, conice, de cele mai multe ori deformate din cauza autopresiunii din acelaşi ambalaj, iar mai tîrziu, ca bucăţi de formă regulată obţinute prin presare în matriţe speciale, care ştanţau totodată şi emblema producătorului.

Azi se prezintă, de obicei, în forme paralelipipedice sau cilindrice ambalate în capsule de tablă, sudate şi aderente de blocul de opiu.

In stare pură turtele de opiu sînt moi. Prin uscare devin dure. Structura este granulară iar cînd opiul a fost obţinut după metodele vechi poate să conţină şi fragmente vegetale.

Mărimea unei turte de opiu poate să fie foarte diferită, greutatea sa variind de la 0,250-5 kg.

Culoarea, la exterior, este brun închis pînă la brun cenuşiu, la exemplarele vechi, pe cînd la interior prezintă o culoare brun şocolat. Gustul este amar, dezagreabil, greţos, iar mirosul puternic, foarte caracteristic, viros, narcotic. In apă, sau în alcool diluat, este solubil circa 2/3.

Incălzit în flacără se topeşte, apoi arde cu fum care produce narcoză.

Caractere microscopice.

Un mic fragment de opiu încălzit în cloralhidrat se clarifică cu o coloraţie portocalie.

Privite la microscop, preparatele clarificate lasă să se vadă fragmente din epicarpul capsulelor alcătuite din celule poligonale, cu pereţii îngroşaţi şi din loc în loc, stomate.

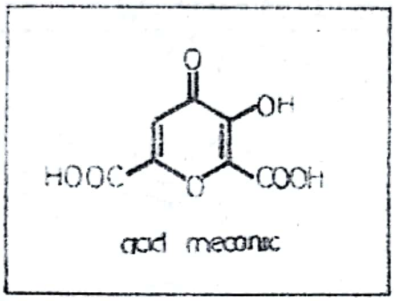
Foarte rar se observă fragmente de vase.

Compoziţia chimică.

Opiul poate să conţină între 10 şi 20% alcaloizi totali.

F.R.VIII pretinde pentru produsul oficinal un conţinut de cel puţin 11% morfină, ceilalţi alcaloizi putînd să varieze necondiţionat.

In opiu alcaloizii se găsesc sub formă de săruri ale acizilor lactic, sulfuric şi meconic.



acid meconic

Din punct de vedere structural putem clasifica alcaloizii opiului în trei grupe distincte şi anume:

I. alcaloizi cu nucleu izochinoleinic,

II. alcaloizi cu nucleu morfinanic,

III. alcaloizi cu structură încă incomplet clarificată.

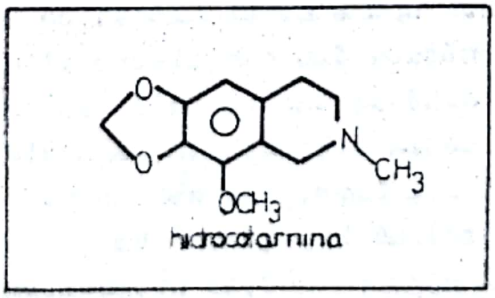
I. <u>Alcaloizi cu nucleu izochinoleinic</u>.

Componenţii primei grupe se împart la rîndul lor în 4 subgrupe:

1. alcaloizi cu nucleu tetrahidro-izochinoleinic.

In această subgrupă se include un singur reprezentant, hidrocotarnina, care este un produs de degradare al celorlalţi alcaloizi (de exemplu narcotina).

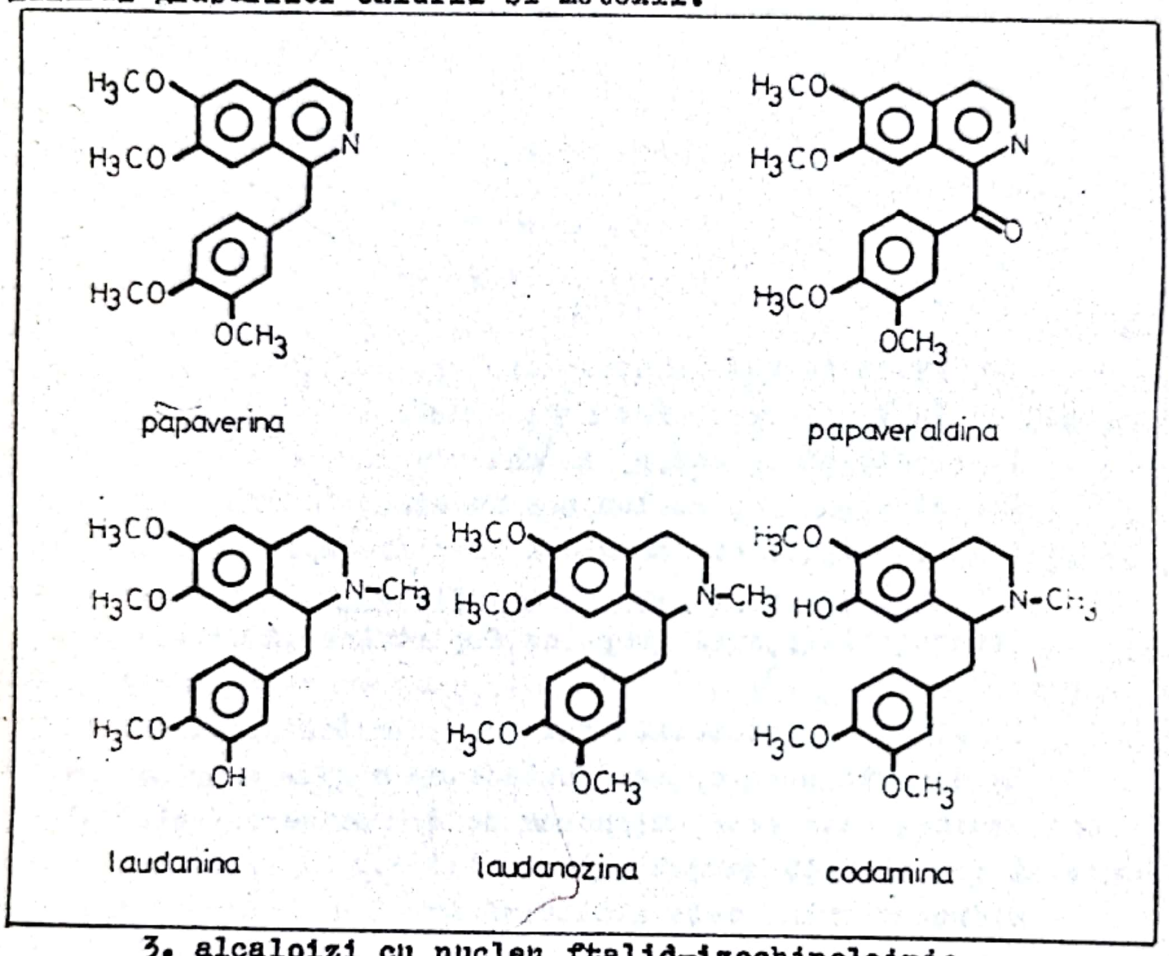
Hidrocotarnina este alcătuită numai din nucleul izochinoleinic cu heterociclul hidrogenat.



hidrocotarnina

2. alcaloizi cu nucleu benzil-izochinoleinic.

Reprezentanţii acestei subgrupe alcătuiesc un mic procent din totalul alcaloidic (0,5-1%) şi posedă nucleul izochinoleinic atît ca atare (papaverina, papaveraldina), cît şi hidrogenat (laudanina, laudanozina, codamina), diferind între ei prin locul şi numărul grupărilor oxidril si metoxil.

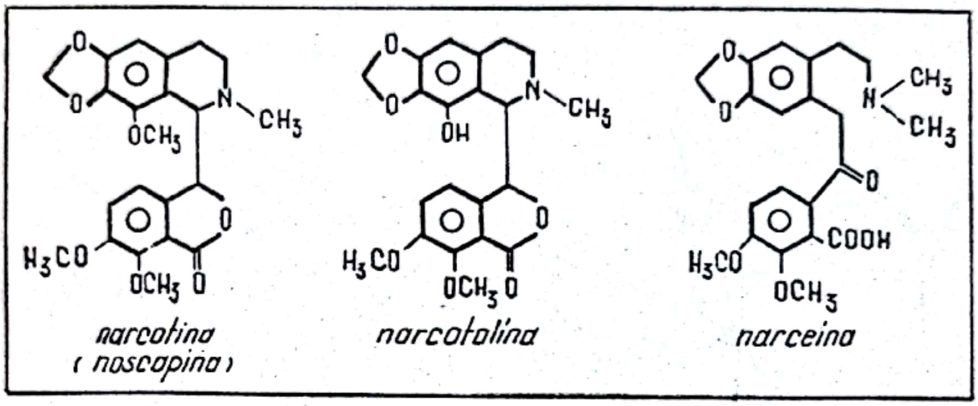


3. alcaloizi cu nucleu ftalid-izochinoleinic.

In această subgrupă sînt alcaloizi ca narcotina, care pot să ajungă la peste jumătate din cantitatea alcaloizilor totali ai opiului. Derivaţii ftalid-izochinoleinici se caracterizează prin prezenţa funcţiei carboxil substituită la nucleul fenilic al radicalului benzil. Cel mai important component este narcotina.

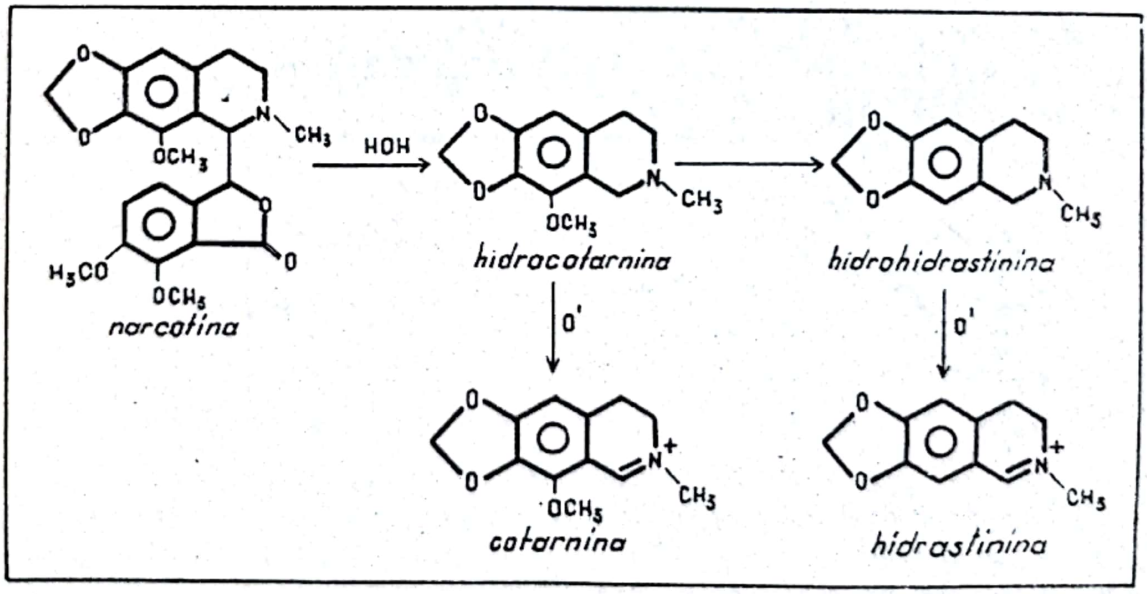
Deseori narcotolina reprezintă un produs de impurificare al morfinei, în cazul unei extracţii necorespunzătoare. Din această cauză, este bine să se determine prezenţa sau absenţa sa în

morfină deoarece, uneori, narcotolina o poate impurifica pînă la concentraţii de 5-7%.



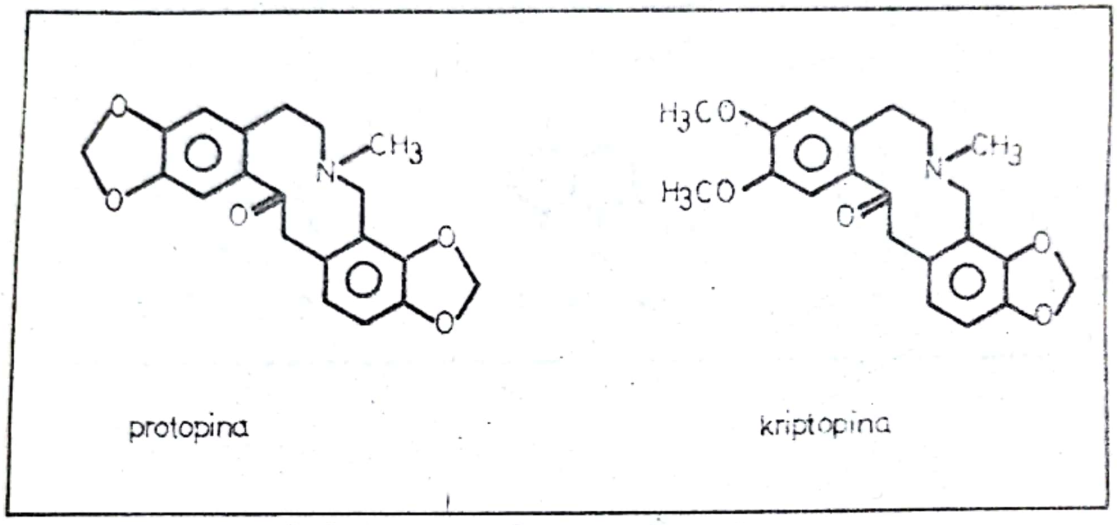
Narceina, avînd o grupare dimetilamino dar şi un carboxil, libere, prezintă un caracter amfoter.

Narcotina ca şi tetrahidrocotarnina din mac, sînt utilizate pentru obţinerea pe cale semisintetică a hidrastininei şi a cotarninei.



4. alcaloizi cu nucleu diizochinoleinic.

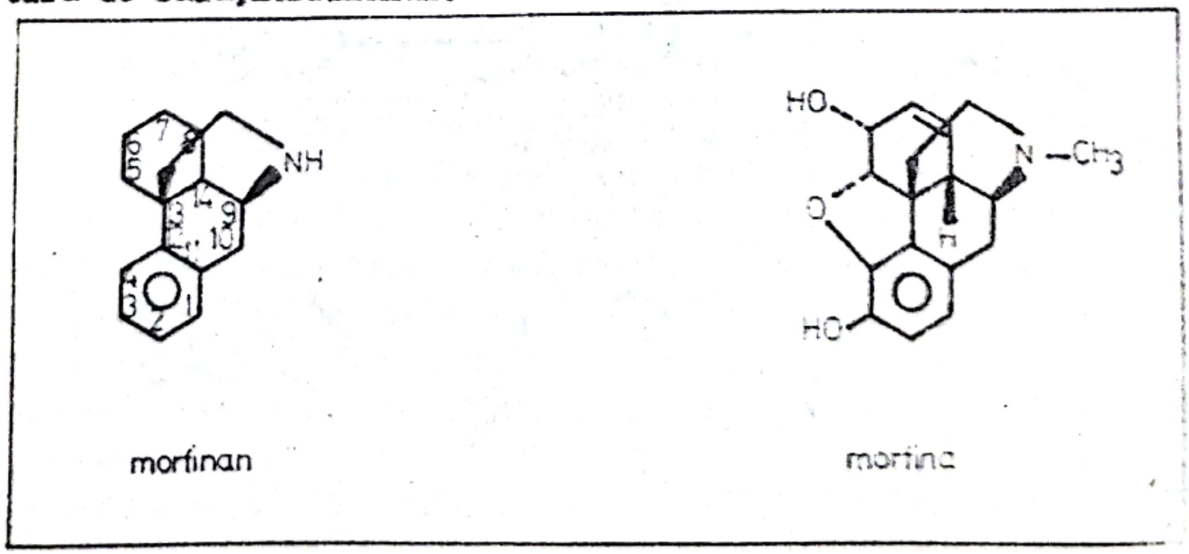
Componenţii ultimei subgrupe deşi provin din două nuclee izochinoleinice sudate, totuşi ciclurile B şi C nu sînt configurate, legătura dintre ele neexistînd. Cantitativ ei sînt foarte slab reprezentaţi, aproximativ 0,08%.



II. <u>Alcaloizi cu nucleu morfinanic</u>.

In grupa a doua a alcaloizilor cu nucleu morfinanic sînt cunoscuţi patru alcaloizi, mai importanţi, din care cel mai de seamă este morfina. Si cantitativ ei sînt cel mai bine reprezentaţi (2,7-20%), morfina împărţindu-şi supremaţia cantitativă, de cele mai multe ori, deopotrivă cu narcotina.

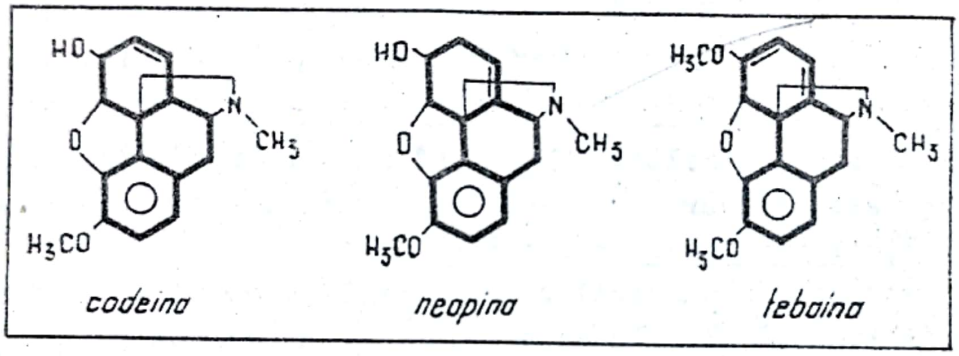
Toţi alcaloizii din grupa morfinei derivă de la o structură de bază, morfinanul.



In molecula morfinei se află un oxidril fenolic, substituit în poziţia 3 la nucleul aromatic, datorită căruia aceasta are caracter acid şi este solubilă în soluţiile hidroxizilor de sodiu sau potasiu. In hidroxidul de amoniu în schimb, nu este solubilă.

In poziţia 6 conţine un oxidril alcoolic secundar, care poate fi oxidat la o funcţie cetonică. Prin eterificarea şi esterificarea acestor doi oxidrili se pot obţine derivaţi de semisinteză foarte importanţi prin acţiunea lor farmacodinamică.

Alţi alcaloizi derivaţi ai morfinanului sînt codeina, neopina şi tebaina.



III. Alcaloizi cu structură încă incomplet clarificată.

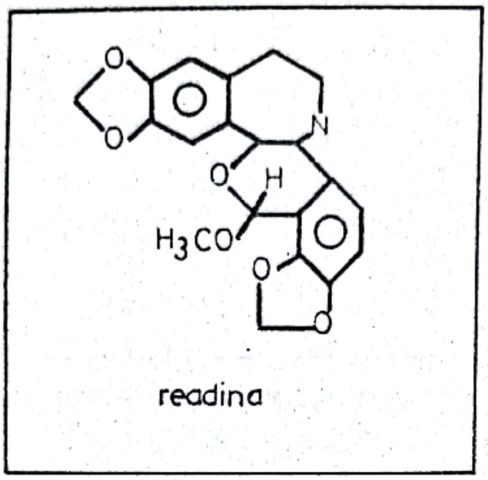
In ultima grupă sînt incluşi o serie de alcaloizi cu structură încă nedeterminată sau asupra căreia se mai poartă discuţii:

- aporeina. . . . . $C_{18}H_{16}O_2N$,
- readina . . . . . $C_{21}H_{21}O_6N$,
- meconidina. . . . . $C_{21}H_{23}O_4N$,
- papaveramina. . . . . $C_{21}H_{25}O_6N$,
- lantopina . . . . . $C_{23}H_{25}O_4N$.

O parte din alcaloizii acestei grupe a format în ultimii ani, obiectul a numeroase studii chemotaxonomice întreprinse în cadrul genului Papaver.

Aceste cercetări au condus şi la stabilirea structurii de

constituţie a readinei, care constituie compusul reprezentativ al unei serii de alcaloizi, analog seriei papaverubinei.



readina

In afara alcaloizilor, opiul mai conţine acizi organici, substanţe asemănătoare cauciucului, glucide, substanţe minerale.

Biogeneza alcaloizilor din opiu.

Formarea alcaloizilor în organele macului, în vederea cunoaşterii acumulărilor în capsule, a constituit de mult o problemă pentru cercetători. Experienţele fiziologice au arătat că analizînd două plante cultivate în condiţii identice, unul din exemplare fiind decapitat, conduce la formarea aceleiaşi cantităţi de alcaloid în planta întreagă. Există însă o deosebire.

In exemplarul întreg, odată cu formarea şi dezvoltarea capsulei, 70% din totalul alcaloidic va fi găsit în capsulă. La planta decapitată, în schimb, alcaloizii care în primele stadii sînt concentraţi în rădăcină, odată cu dezvoltarea sa vor migra în partea aeriană şi, în scurt timp, vor fi găsiţi la toate extremităţile (vîrful frunzelor şi capătul pedunculului).

Aceasta dovedeşte că fructele nu au nici un rol în mecanismul de biosinteză, fiind doar un organ de depozitare.

Efectuînd analize de-a lungul perioadei de vegetaţie s-a constatat că alcaloizii apar odată cu formarea laticiferelor şi numai în conţinutul latexului.

In primele stadii de dezvoltare ale rădăcinii, laticife-

rele acesteia sînt bogate în tebainã, codeinã şi narcotinã care migreazã cãtre capsule odatã, cu formarea lor. Pe parcursul de migrare are loc demetilarea parţialã a codeinei şi tebainei cu formarea morfinei. In capsulele mature toatã codeina este demetilatã la morfinã, fapt pentru care fructele coapte sînt lipsite de codeinã.

Abia cercetãrile întreprinse dupã cel de al doilea rãzboi mondial, cu ajutorul izotopului radioactiv al carbonului (^{14}C), inclus în molecula unor aminoacizi marcaţi, au clarificat etapele intermediare care au loc în acest proces biosintetic.

Cercetãrile lui Leete (1959) au arãtat importanţa fenilalaninei pentru biosinteza morfinei. Fenilalanina marcatã, adãugatã în soluţie hidroponicã, în care s-au cultivat plantule de Papaver somniferum, este inclusã în molecula morfinei, radioactivitatea împãrţindu-se între C 9 şi C 16.

Fenilalanina nu este utilizatã ca atare ci este mai întîi oxidatã la tirozinã şi apoi la DOPA dupã care este decarboxilatã.

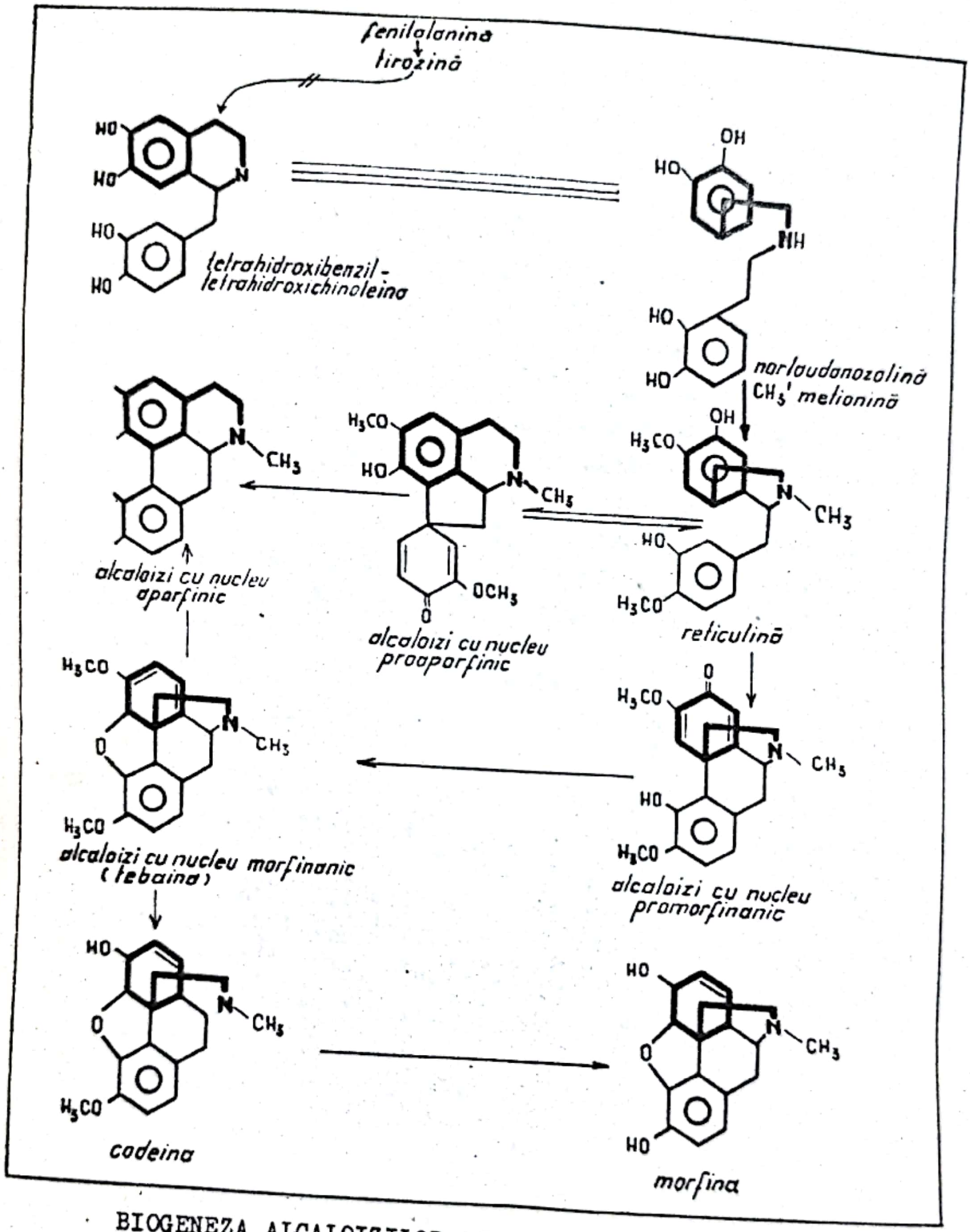
Lucrãrile lui Jindra şi a colaboratorilor sãi (1964), au arãtat importanţa cetoacizilor, în deosebi a acidului dioxifenilpiruvic.

In sfîrşit, Mothes, încorporînd glucozã şi zaharozã marcatã în mediul de culturã, a arãtat şi importanţa acestora în procesul de biosintezã al morfinei şi al celorlalţi alcaloizi.

In ce priveşte mecanismul propriu-zis de formare, pare cel mai probabil, sã se petreacã conform schemei redate la pag. 210 şi în care agentul de metilare este metionina.

Schema decurge în sensul demetilãrii progresive.

In cadrul acestui proces biosintetic se remarcã rolul norlaudanozolinei, ca structurã de bazã, în formarea alcaloizilor morfinanici.



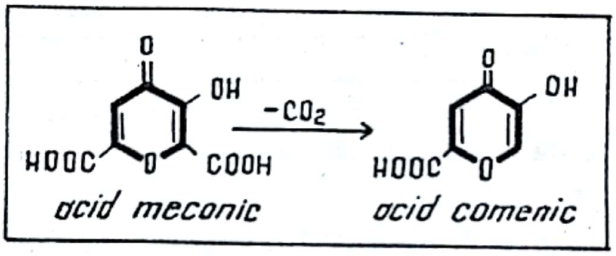
BIOGENEZA ALCALOIZILOR CU NUCLEU MORFINANIC.

Metode de identificare.

Datorită proprietăţilor reducătoare ale morfinei, opiul reduce fericianura de potasiu la ferocianură, care în prezenţa sărurilor ferice produce o coloraţie albastră (albastru de Prusia-F.R.VIII).

Opiul poate fi recunoscut şi cu ajutorul reactivului Marquis (acid sulfuric formolat), specific pentru morfină. La tratarea unui extract cloroformic, cu acest reactiv, se produce o coloraţie roşie.

Extractul apos acidulat dă cu clorura ferică, după încălzire, o coloraţie roşie, datorită acidului comenic rezultat din decarboxilarea acidului meconic.



acid meconic *acid comenic*

Dozarea morfinei.

Farmacopeea prevede determinarea titrimetrică cu HCl N/10 în prezenţa roşului de metil. Separarea morfinei se bazează pe faptul că, în prezenţa hidroxidului de calciu, se formează morfinatul de calciu solubil în apă, pe cînd ceilalţi alcaloizi sînt precipitaţi. Soluţia apoasă se deplasează cu clorură de amoniu cînd se formează clorură de calciu şi morfină bază, deoarece morfinatul de amoniu, chiar dacă se formează, se descompune imediat. Morfina precipitată se filtrează cantitativ şi se titrează cu soluţie acidă.

Pfeiffer a elaborat o metodă colorimetrică pentru dozarea selectivă a narcotolinei, morfinei, tebainei şi codeinei, papaverinei, narcotinei, în ordinea extracţiei, la pH-uri diferite şi cu solvenţi şi soluţii acide de concentraţii, de asemenea, diferite.

Extracţia are loc într-un aparat cu o construcţie deosebită care permite extracţia, filtrarea şi concentrarea concomitentă (vezi Kakač vol.I, pag.144,1962 şi Die Pharmazie 13 (1958), 100).

Prepararea alcaloizilor.

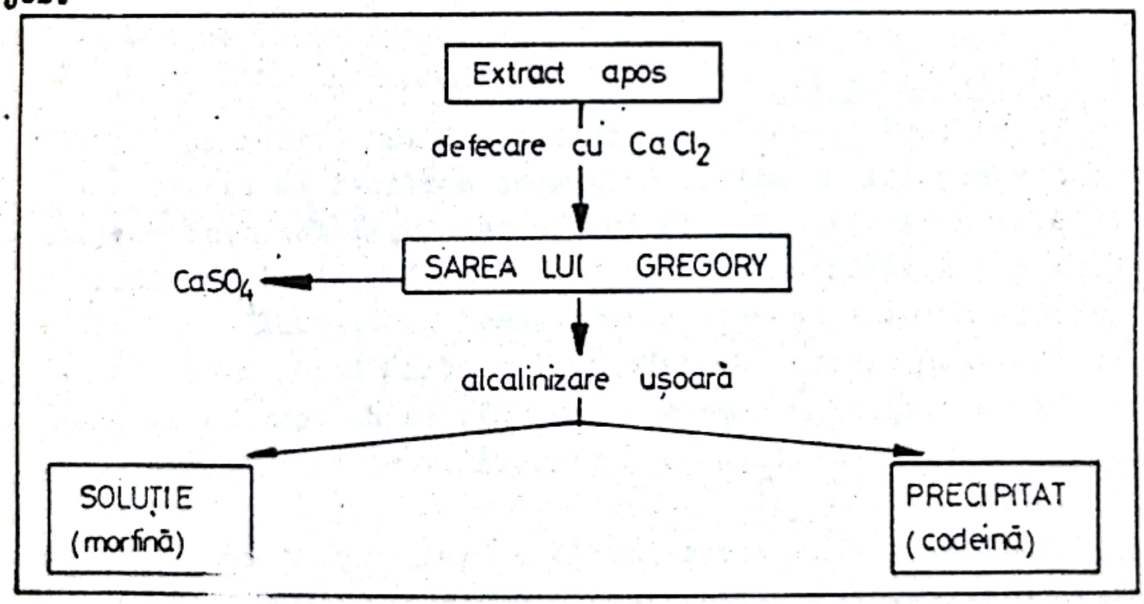
Au fost imaginate numeroase metode pentru prepararea morfinei şi a celorlalţi alcaloizi, existînd tot atîtea procese tehnologice.

1. Metoda clasică a lui Gregory-Robertson porneşte de la extracţia apoasă urmată de defecarea cu clorură de calciu cînd se formează clorhidratul de morfină şi codeină.

$$\text{sulfat de morfină} + CaCl_2 \rightarrow \text{clorhidrat de morfină} + CaSO_4$$

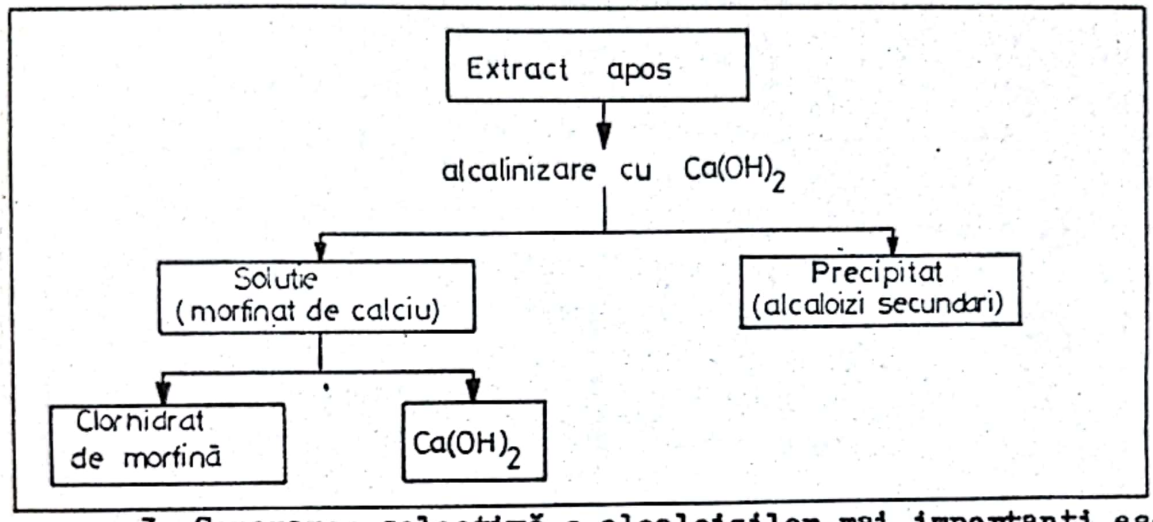
Amestecul de clorhidrat de morfină şi codeină, poartă numele de sarea lui Gregory.

Procesul urmează în continuare conform schemei de mai jos.



2. Metoda Thiboumery-Mohr porneşte de asemenea de la extractul apos, însă se face, în primul rînd, o alcalinizare cu hidroxid de calciu cînd se trece morfina în soluţie ca, morfinat de

calciu. In felul acesta ea este separată, din capul locului, de totalul celorlalţi alcaloizi.



3. Separarea selectivă a alcaloizilor mai importanţi este posibilă prin metoda Barbier care utilizează precipitări şi extracţii fracţionate cu solvenţi organici.

In principiu, operaţiile ce se efectuează pentru separarea selectivă a alcaloizilor după metoda Barbier, sînt redate în schema de la pag.214.

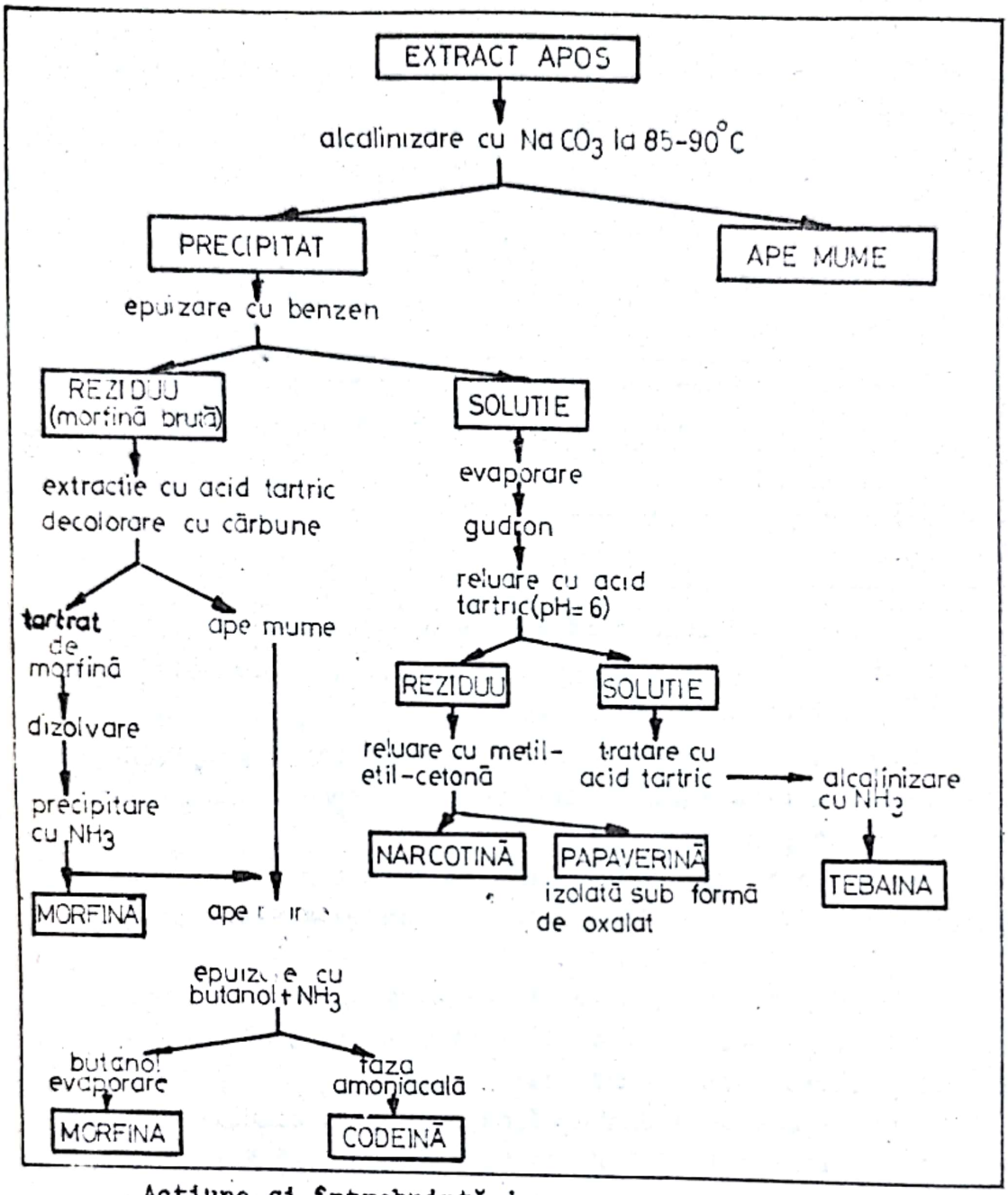
4. Autorii cehi au introdus în prepararea alcaloizilor răşinile schimbătoare de ioni folosind, pentru aceasta, două coloane.

Una din ele conţine o răşină cationică ce se eluează cu piperidină, iar cealaltă conţine răşină anionică, foarte bazică şi care fixează numai morfina.

Eluarea, acesteia din urmă, se face cu o soluţie de acid diluat (acid clorhidric 0,1 N sau acid acetic 0,5 N).

De asemenea, se recomandă utilizarea schimbătorilor de ioni pentru recuperarea alcaloizilor din apele mume.

Se folosesc în special cărbunii sulfonaţi (Zeocarb-H), care recuperează pînă la 98,5% din morfina conţinută în capsulele de mac.



Acţiune şi întrebuinţări.

Opiul a fost folosit, din cele mai vechi timpuri, ca medicament, în primul rînd datorită morfinei, pentru acţiunea sa analgezică. Deşi această acţiune analgezică este una din cele mai bune, totuşi prezintă dezavantajul regretabil că morfina provoacă obişnuinţă. Se instalează o toleranţă faţă de morfină care face să fie necesare doze mereu orescute de medicament, pentru acelaşi efect

terapeutic. Urmează o necesitate permanentă de morfină ceea ce constituie o intoxicaţie cronică (farmacodependenţă).

In general, alcaloizii din grupa morfinanului acţionează ca analgezici, hipnotici şi narcotici, în timp ce alcaloizii din grupa benzil-izochinoleinei sînt doar spasmolitici.

La doze terapeutice, morfina dă o liniştire însoţită de euforie, greutate în concentrare, somnolenţă sau somn. Uneori se instalează senzaţie de greaţă sau chiar vomă, prurit, ameţeli şi senzaţie de căldură; diminuează reacţiile emoţionale, teama, tulburări de afect.

Acţiunea analgezică este însă slabă la durerile trecătoare, provocate experimental la om, unde intervin elemente de judecată şi memorie.

Deprimă respiraţia, acţionînd asupra centrului bulbar, în doze mici avînd acţiune antitusivă dar vomitivă, datorită stimulării zonei chemoceptoare a vomei din bulb.

Dozele terapeutice de morfină duc la întîrzierea golirii stomacului, datorită contracţiilor sfincterului piloric cu micşorarea concomitentă a undelor peristaltice; scade secreţiile digestive, dar creşte secreţia sudorală.

Creşte presiunea lichidului cefalo-rahidian, dar scade presiunea intraoculară odată cu contractarea musculaturii circulare a irisului (mioză).

Posedă o acţiune antidiuretică datorită stimulării secreţiei de hormon antidiuretic, hipofizar.

Acţiunea morfinei nu este identică cu cea a opiului, a cărui acţiune este mult mai complexă datorită sinergismelor şi antagonismelor de acţiune ale diverşilor alcaloizi constituenţi.

Acţiunea analgezică a opiului este mult mai puternică decît cea a unei cantităţi de morfină corespunzătoare dozei de opiu administrată. Din această cauză, pare de preferat administrarea opiului faţă de morfină, dar opiul prezintă dezavantajul că nu poate fi aplicat parenteral.

Astăzi, produse cu pulbere de opiu se prescriu în special în diaree acută, cînd pe lîngă acţiunea analgezică şi constipantă

a morfinei, se adaugă calităţile spasmolitice ale papaverinei.

Codeina acţionează ca antitusiv, neavînd proprietăţi analgezice, potenţîndu-le însă pe cele ale altor analgezice.

Papaverina, spasmolitic al musculaturii netede, se prescrie mai ales în afecţiuni ale traiectului gastro-intestinal, ale veziciii biliare şi urinare.

Narcotina, în concentraţie de 5% în opiu, serveşte ca materie primă pentru obţinerea hidrastinei şi cotarninei. In 1954 s-a putut pune în evidenţă, pentru narcotină, o acţiune de inhibare a reflexului tusei, fără depresiunea centrului respirator.

Cotarnina şi hidrastina, obţinute prin semisinteză, se folosesc în hemoragii uterine, ca hemostiptice.

Opiul se administrează sub formă de pulbere destul de rar, mai frecvente fiind diferite forme galenice obţinute în farmacie sau în industria de medicamente. Astfel de forme sînt:

- Tinctura Opii simplex,
- Extractum Opii siccum,
- Sirupus Opii,
- Sirupus Diacodii,
- Pulvis Ipecacuanhae opiatus (Pulvis Doweri),
- Opium concentratum (amestecul alcaloizilor totali din opiu sub formă de clorhidraţi, din care morfina reprezintă circa 50%).

x

x x

Producţia de opiu pentru scopuri terapeutice reprezintă abia o mică parte din producţia totală. Cea mai mare parte a opiului produs este traficat în mod ilicit, atît într-o serie de ţări slab dezvoltate, din Asia, cît şi în marile state capitaliste. Opiul, morfina şi derivaţii săi prezintă o gravă problemă socială, ca urmare a utilizării lor ca stupefiante.

Din această cauză există o organizaţie internaţională în cadrul Organizaţiei Naţiunilor Unite şi cu organele respective în Organizaţia Mondială a Sănătăţii, care reglementează, pe

scară mondială, producţia şi controlul stupefiantelor. Cu toate acestea, o mare cantitate de produse cu acţiune stupefiantă scapă controlului acestora ca şi organizaţiilor statelor de origine, în timp ce victimele comerţului ilicit sînt foarte numeroase. Au fost imaginate cele mai ingenioase metode de camuflare şi transport al stupefiantelor, aşa fel ca să scape controlului la graniţele dintre state.

Lupta împotriva şi pentru demascarea celor care utilizează stupefiante este o datorie a fiecărui farmacist.

Opiomania sau morfinomania face parte din categoria aşa numitelor toxicomanii (toxicon = otravă, manie = nebunie), reprezentînd intoxicaţii periodice sau cronice, voluntare, determinate de consumarea repetată a unui drog.

Caracteristicile toxicomaniei sînt:

- dorinţa de neînvins sau necesitatea de a continua consumarea drogului şi de a-l procura prin toate mijloacele;
- tendinţa de a mări dozele;
- dependenţa de ordin psihic şi, în general, dependenţă fizică faţă de efectele drogului, cu apariţia sindromului de abstinenţă la suprimarea lui;
- efecte nocive asupra individului şi ale societăţii.

Intoxicatul cronic este nervos, cu afectul labil; uneori se constată tremor şi incoordonare motorie. Simptomele digestive la morfinomani sînt anorexia şi alternanţe de constipaţie şi diaree.

Din cauză că morfinomanii preferă administrarea pe cale injectabilă a drogului, acesta acţionînd astfel mai rapid, deseori, pe corpul lor se pot observa numeroase înţepături, multe infectate, provenind de la injectarea soluţiilor morfinice fără respectarea nici celei mai elementare norme de igienă.

La suprimarea drogului, se instalează, la 8-10 ore după ultima administrare de morfină sau opiu, aşa numitul sindrom de abstinenţă.

Debutează cu o stare de nelinişte şi teamă care se accentuează, după care se instalează transpiraţie profuză, catar nazal

şi conjunctival, tresăriri musculare, spasme dureroase ale unor grupe musculare, anorexie, vărsături, diaree, insomnie, nevrozitate excesivă.

In cazuri grave se ajunge la colaps şi chiar moarte.

Despre fumătorii de opiu, Oettel scria: "... în general, un fumător de opium se ruinează din punct de vedere material mult înainte de a se ruina somatic, la fel ca un alcoolic care s-ar îmbăta constant cu şampanie în loc să consume ţuică".

Este interesant de menţionat, că primul care descrie obişnuinţa pe care o provoacă consumul constant de opiu a fost Galenus, care a putut observa la Marc Aureliu efectele opiomaniei.

x

x x

Trebuie să arătăm că astăzi, dintre toate drogurile cu acţiune euforică sau halucinogenă, comerţul ilicit internaţional trafichează pe scară largă doar trei dintre ele: opiul, haşişul şi frunzele de coca.

Toate aceste droguri sînt considerate stupefiante, chiar dacă din punct de vedere structural sînt foarte diferite.

Fără a ne opri asupra unor particularităţi, acţiunea stupefiantelor ar putea fi caracterizată în modul următor: acţiunea toxică poate viza diferite organe, starea euforică sau halucinatorie însă, este declanşată prin acţiunea asupra anumitor porţiuni din creer, respectiv asupra sistemului nervos central.

De altfel astăzi, stupefiantele, dependent de efectele pe care le provoacă sînt subîmpărţite în droguri cu acţiune pur halucinogenă, droguri cu acţiune euforică, inebriantă şi în sfîrşit, droguri cu acţiune mixtă.

Unele dintre aceste droguri sînt utilizate astăzi pentru obţinerea unor principii active foarte apreciate, care sînt tot mai mult folosite în scopuri terapeutice, în timp ce altele constituie material pentru traficul de stupefiante.

Scanned with OKEN Scanner

In tabelul următor redăm cele mai importante stupefiante, specificînd că numărul lor este mult mai mare.

Amănunte în privinţa modului şi diferenţei de acţiune se vor discuta în cadrul cursurilor de farmacodinamie şi toxicologie.

Droguri cu acţiune	Denumirea	Planta producătoare	Familia
Euforică	Opiu	Papaver somniferum	Papaveraceae
	Kawa-kawa	Piper methysticum	Piperaceae
	Frunze de coca	Erythroxylon coca	Erythroxylaceae
	Nuca de betel	Piper betel Areca catehu	Piperaceae Palmae
Halucinogenă	Haşiş	Cannabis sativa var.indica	Cannabinaceae
	Amanita	Amanita muscaria	Agaricaceae
	Tabernanthe	Tabernanthe iboga	Apocynaceae
	Mitragyna	Mitragyna speciosa	Apocynaceae
	Peyotl	Lophophora williamsi	Cactaceae
	Teonanacatl	Psilocybe mexicana	Agaricaceae
	Ololiuqui	Rivea corymbosa	Convolvulaceae
	Yakée (Paricá, Epéna)	Virola elongata Virola callophylla Virola callophylloidea	Myristicaceae
	Caapi (Yajé)	Banisteriopsis caapi	Malpighiaceae
	Yopo (Cohoba)	Piptadenia peregrina	Leguminosae
Euforică şi halucinogenă		Atropa belladonna	Solanaceae
		Hyoscyamus niger	Solanaceae
		Datura stramonium	Solanaceae

Cu toate că haşişul nu face parte din categoria drogurilor ce conţin alcaloizi, datorită asemănării de acţiune cu stupefiantele deja discutate, ne vom opri aici pentru a-l descrie, ală-

turi de un alt drog euforic, Kawa-kawa.

Facem acest lucru, deoarece după cum deja am arătat, farmacistul este dator să cunoască toate aspectele legate de efectele dăunătoare ale drogurilor de tipul celor enumerate mai sus, să combată pe toate căile vehicularea unor astfel de produse şi numai atunci cînd este cazul, să le aplice cu discernămînt, obligator în strînsă legătură cu medicul.

Totodată, cu atît mai îndreptăţită ni se pare discutarea din toate punctele de vedere a stupefiantelor, cu cît în toamna anului 1973, ţara noastră a aderat la Interpol, organ care urmăreşte pe plan mondial traficul de stupefiante în scopul eradicării sale.

HASIS

Marihuana

In Europa se credea mult timp, că doar cînepa indiană (Cannabis sativa var.indica), ar fi capabilă să livreze acest halucinogen şi nu mică a fost mirarea celor care, după veri deosebit de calde şi secetoase, au putut constata, că aceleaşi principii active sînt sintetizate şi de cînepa europeană.

Pentru sintetizarea acestor substanţe, planta are nevoie de o temperatură medie ridicată, la care în Europa se ajunge rareori. Din această cauză, întreaga producţie de haşiş provine din Orientul Apropiat, India, dar şi din Mexic, unde planta a fost introdusă de către cuceritorii spanioli.

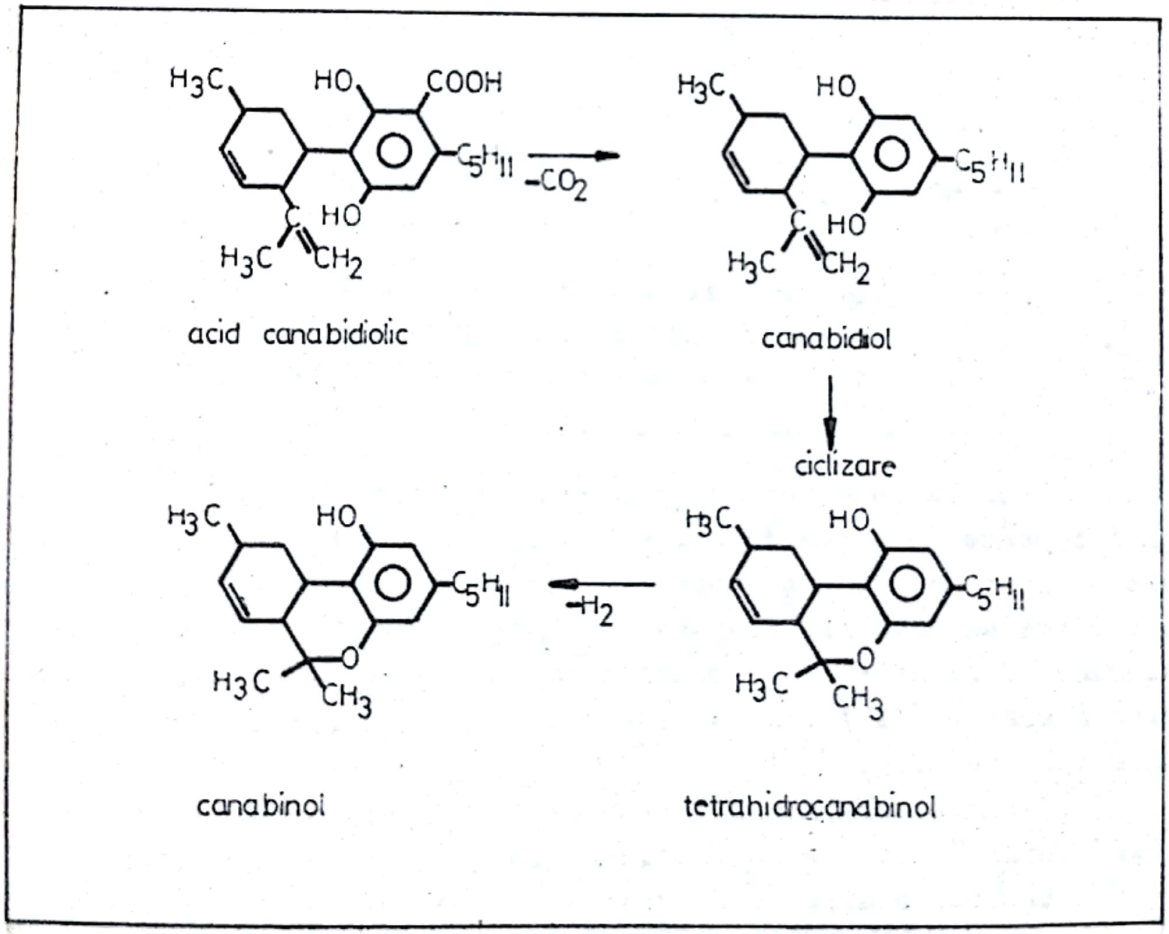
In Mexic, haşişul poartă denumirea de Marijuana, Donna Juanita şi Rosa Maria. In Orientul Apropiat haşişul este cunoscut sub denumirea de Khi, în Egipt este numit Maslac sau Malach, în India Bhang sau Ganja, Ma în China, Maconha sau Djamba în America de Sud şi Africa de Sud. In S.U.A. poartă denumirea de Pot, Grass bo sau Tea.

Haşişul nu este identic cu planta ce-l produce. Haşişul este o răşină secretată de perii glandulari de pe frunzele tulpinii superioare a plantei femele, cînepa fiind dioică.

Cînd acești peri plesnesc, în urma presiunii interne, rășina se revarsă, acoperind frunzele cu un film lipicios.

Din punct de vedere chimic, hașișul este un amestec de uleiuri eterice, antrenabile cu vapori de apă. In urma eliminării acestor uleiuri volatile, rămîne un lichid roșu, uleios, care posedă proprietăți stupefiante. Cu ajutorul unor metode moderne, acest ulei roșu a putut fi la rîndul său fracționat în mai mult de șase componente, dintre care una singură și anume tetrahidrocanabinolul are acțiune halucinogenă.

Este vorba, din punct de vedere chimic, de un compus din clasa terpenelor. In perioada de maturație, în plantă se formează tetrahidrocanabinolul plecînd de la acidul canabidiolic, cu acțiune sedativă, trecînd întîi prin faza de canabidiol.



Spre sfîrşitul perioadei de vegetaţie, o parte din tetrahidrocanabinolul existent se transformă într-un alt compus, farmacologic incativ, denumit canabinol.

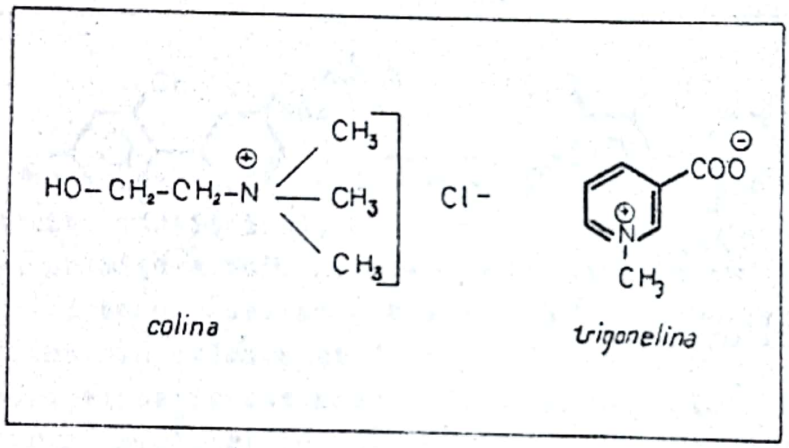
Această transformare are loc chiar şi în răşină, astfel încît, calitatea halucinogenă a răşinei depinde de următoarele două fenomene:

1. transformarea acidului canabidiolic în tetrahidrocanabinol şi

2. transformarea tetrahidrocanabinolului în canabinol, farmacologic inactiv.

Primul fenomen este dependent de temperatură şi lumină.

Schulze şi Frankfurter au mai izolat în anul 1894 colină şi trigonelină din Cannabis sativa var.indica.



colina trigonelina

Dacă la doze reduse, cel ce se află sub influenţa haşişului îşi poate da seama de starea în care se află şi în caz de nevoie se poate concentra într-atît încît să pară treaz, la doze mari orice autocontrol dispare, individul devenind agresiv. Haşişul duce ca şi celelalte stupefiante la manifestări maniace, dar trebuie arătat, că totuşi există posibilitatea dezobişnuirii organismului de drog.

Datorită proprietăţilor antibiotice ale acidului canabidiolic în unele ţări a fost folosit ca antiseptic şi cicatrizant.

Efectul analgezic al rezinei se datoreşte acţiunii sale asupra sistemului nervos central, nefiind vorba de un efect local.

KAWA-KAWA

Cînd expediţia căpitanului Cook a ajuns, pentru prima oară, în Insulele Pacificului, a găsit aici obiceiul ingerării unei băuturi numite Kawa. Astăzi, această Kawa se bea încă în Samoa, Tonga, în Insulele Fidji şi în unele regiuni ale Noii Guinee.

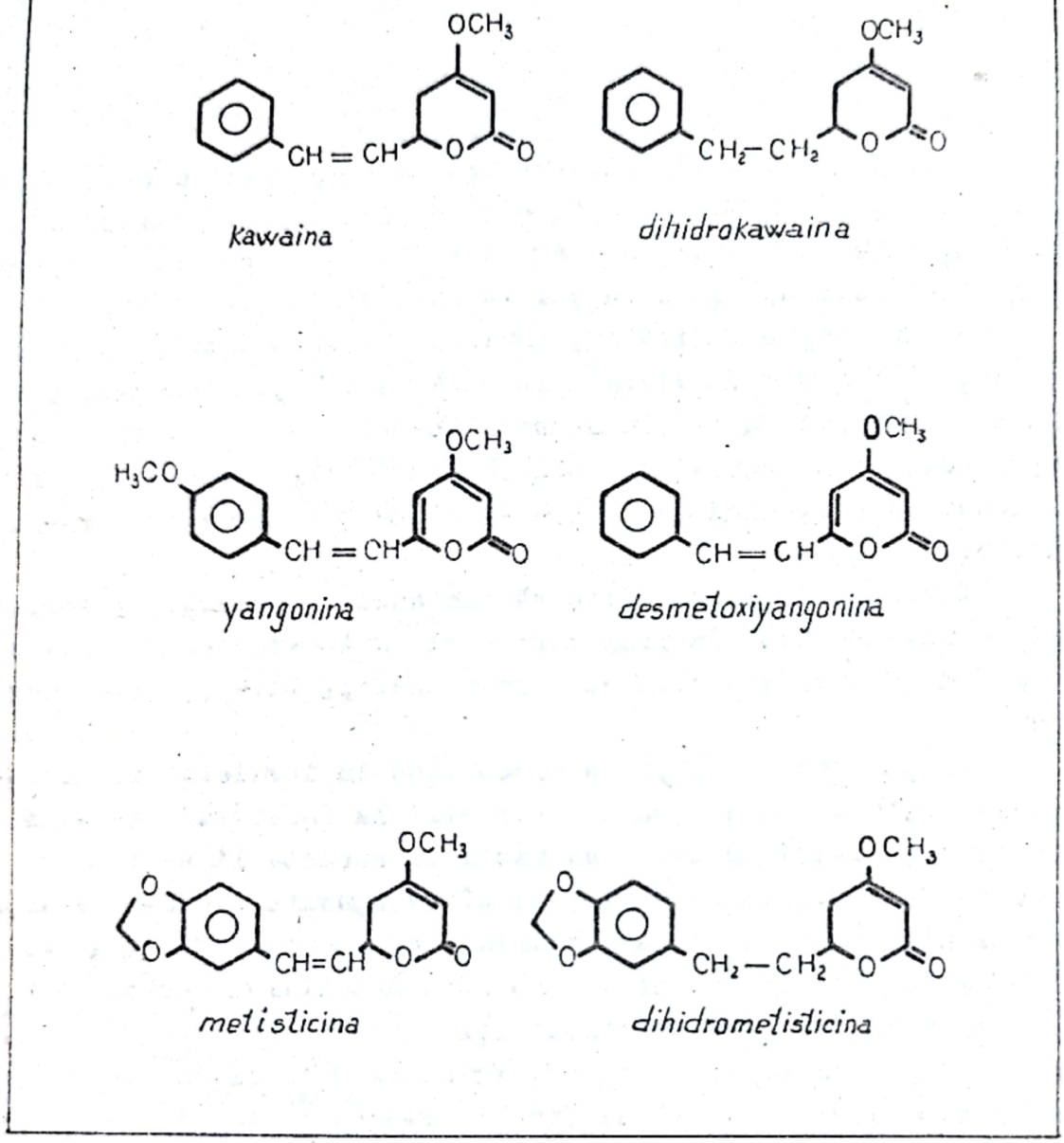
Botanistul J.R.Forster, unul dintre însoţitorii căpitanului Cook, a adus din Insulele Haiti primul exemplar al unei plante Kawa în Europa. Ea a fost denumită de acelaşi botanist Piper methysticum, fiind vorba de o plantă din familia Piperaceae, a doua denumire provenind de la grecescul methisticos care înseamnă inebriant.

Inainte ca drogul activ să fie adus în comerţ, rizoamele şi rădăcinile se taie în fragmente mici după care se usucă la soare sau fum. Gustul drogului este uşor amărui, iute şi uşor anestezic.

Prepararea băuturii se efectuează în insulele triunghiului polinezian în cursul unei ceremonii; la începutul acesteia, bărbaţilor şi femeilor care iau parte la aceasta li se împart fragmente de drog, în care timp se cîntă anumite cîntece vechi, a căror semnificaţie astăzi s-a pierdut. Fragmentele de drog sînt mestecate în gură foarte fin, pînă cînd materialul devine un bol alb, care va fi depus de participanţi într-un vas mare de lemn. Se adaugă apă sau lapte de cocos, frămîntînd totul un timp, după care băutura este curăţată de fibrele rămase de la rădăcini. Acest lichid extractiv are culoarea cafelei cu lapte. Cu el se umplu cești confecţionate din frunze de bananier sau coji ale nucilor de cocos, după care se bea conform unui întreg ceremonial.

Ca substanţe active ale rizomului de Kawa sînt considerate C_6-stiril-4-metoxi-α-pironele fenil-etil substituite, substanţe lipsite de azot, purtînd denumirea de kawa-pirone.

Ca principali compuşi, trebuiesc citaţi kawaina, dihidrokawaina, metisticina, dihidrometisticina şi iangonina.



Cu excepţia iangoninei toţi compuşii sînt optic activi.

S-a reuşit în ultimii ani obţinerea prin sinteză a tuturor kawa-pironelor, sub formă de racemaţi.

Spectrul de acţiune al pironelor, în experienţele pe animale, este acelaşi pentru toţi compuşii, deosebirile apărînd doar în privinţa dozelor active. In doză mărită, substanţele acţionează asupra sistemului nervos central, acţiune care se manifestă prin

inactivitate motorie, relaxarea musculaturii scheletice fără influenţarea respiraţiei, la doze extrem de ridicate, notîndu-se pierderea reflexului de menţinere a poziţiei verticale. De notat ar fi faptul că, în tot timpul intoxicaţiei, conştiinţa rămîne intactă, chiar şi la administrarea unor doze letale.

Dintre kawa-pironele amintite, dihidrometisticina posedă o acţiune puternic musculotropă, asemănătoare papaverinei, dar a cărei intensitate diferă de la organ la organ. Acţiunea spasmolitică cea mai pronunţată se obţine în spasme de ileus, colon şi uterine.

In cercetările efectuate pe animale, kawa-pironele produc după administrarea intravenoasă o scădere a tensiunii arteriale, trecătoare şi dependentă de doză.

In urma cercetărilor efectuate pînă în prezent, componentele rizomului de Piper methysticum s-au dovedit a fi combinaţii farmacologic active cu proprietăţi, în special, central paralizante.

In ce priveşte sedaţia, scăderea temperaturii corpului, precum şi a metabolismului, prelungirea narcozei barbiturice şi a scăderii pragului de narcoză pentru protoxidul de azot, se pot face diverse apropieri a kawa-pironelor cu clasa ataracticelor dar şi cu a hipnoticelor şi narcoticelor.

In ultimii ani, kawaina este utilizată, sub forma unor preparate farmaceutice, asociată cu orotatul de magneziu în geriatrie.

CAPITA PAPAVERIS IMMATURI

Fructus Papaveris immaturi

Capete de mac.

Sînt capsulele de mac ce se recoltează înainte de maturizarea lor cînd au ajuns la dimensiunea maximă, dar sînt încă verzi.

Pentru recoltare, se taie cu cuţitul, de sub inelul de la baza capsulei. Se usucă la temperatură moderată, întregi sau se

taie în jumătăţi, cînd se curăţă de seminţe.

Caractere macroscopice.

Au formă sferică, ovoidă, piriformă, uneori alungită, mai rar turtită, după varietatea producătoare. La partea superioară prezintă discul stigmatic multilobat, foarte caracteristic. Umflătura inelară de la baza capsulei reprezintă locul de inserţie al învelişurilor florale.

Suprafaţa este netedă, de obicei mată, cu punctuaţii negricioase şi uneori cu peri fini. La interior prezintă numeroase septuri incomplete, resturile placentaţiei parietale. Sînt sfărîmicioase, au coloraţie gălbuie pînă la brun deschis, cu miros narcotic şi gustul amar.

Compoziţie chimică.

Au un conţinut de 0,9% morfină şi 0,05% alcaloizi secundari. Codeina lipseşte. Datorită conţinutului redus de alcaloizi, capsulele de mac mai sînt denumite şi Opium dilutum.

Sînt utilizate pentru prepararea unor decocturi ce se administrează, sub formă de gargarisme, pentru acţiunea lor sedativă. Se prepară de asemenea siropul cu acţiune hipnotică.

De problema macului în general şi a capsulelor de mac bogate în morfină s-a ocupat, în ţara noastră, prof.E.Kopp şi şcoala de la Tg.Mureş.

FLORES RHOEADOS

Paparoane.

Sub denumirea de Flores Rhoeados se înţeleg, de fapt, numai petalele ce se recoltează de la planta Papaver rhoeas (Papaveraceae) macul de cîmp.

Petalele izolate se usucă cu grijă, la temperatură moderată, cînd coloraţia lor roşie aprinsă virează la mov pal. Se prezintă sub formă de petale subţiri, semitransparente, mototolite în produsul farmaceutic. Forma petalelor este aproximativ triunghiulară, în vîrful ascuţit fiind prevăzute cu o pată neagră. Coloraţia este dată de un complex antocianozidic format din:

- cianină: cianidol-diglucozidă,
- mecocianină: cianidol -genţiobiozidă,
- readinozidă: pelargonidol-genţiobiozidă.

Au acţiune calmantă şi pectorală.

Sînt folosite mai ales în medicina popu.ară împotriva pojarului. S-a emis ipoteza că acţiunea antibiotică ar fi dată de complexul antocianozidic. Lucrările întreprinse la laboratorul de farmacognozie al Facultăţii de farmacie Bucureşti au arătat că antocianii nu au o astfel de acţiune, din contră compusul antibiotic este constituient al fracţiunii incolore.

Conţine alcaloizi din grupa readinei, descoperiţi în număr mare în diferite papaveracee şi care se găsesc în interrelaţii biogenetice şi structurale, aşa cum este redat în schema de la pag.228.

CORTEX BERBERIDIS
Berberidis cortex

Se recoltează pentru obţinerea acestui produs scoarţele atît de pe rădăcinile cît şi de pe tulpinile speciei Berberis vulgaris (Berberidaceae), dracilă sau lemn galben.

Se extrage în întregime sistemul radicular al plantei care apoi, cu cuţite obişnuite, se decortică sub formă de solzi de pe rădăcini şi sub formă de fîşii de pe ramuri şi tulpină.

Uscarea se efectuează după metodele obişnuite.

Caractere macroscopice.

Scoarţele de pe tulpini se prezintă sub formă de fîşii lungi, mai mult sau mai puţin netede, cu asperităţi pe faţa externă, sub formă de muchii longitudinale însoţite de fisuri, de obicei curbate în jgheaburi sau rulate în tuburi. Scoarţele mai în vîrstă prezintă pete de licheni, cele mai tinere lenticele.

Scoarţele de pe rădăcini sînt mai scurte şi mai groase, au suprafaţa rugoasă, cu numeroase crăpături şi asperităţi, neregulat sfîşiate.

La toate, suprafaţa internă este netedă iar ruptura fi-

INTERRELATII BIOGENETICE INTRE ALCALOIZII DIN PAPAVERACEAE.

Scanned with OKEN Scanner

broasă.

Scoarţele de pe tulpini au suprafaţa externă cenuşie, iar cele de pe rădăcini brună.

La toate, faţa internă este de culoare galben aurie, care cu timpul, se închide spre brun gălbui.

Gustul este amar şi nu au miros.

Caractere microscopice.

Suberul, mai dezvoltat la rădăcină decît la fragmentele de pe tulpini şi ramuri, este urmat apoi de un parenchim cortical destul de redus. In liberul secundar, dezvoltat, se observă raze medulare lărgite către parenchimul cortical încît delimitează fascicole triunghiulare de liber, aglomerat cu pachete de fibre liberiene, dispuse stratificat.

Sînt prezente cristale cubice sau rombice de oxalat de calciu.

Compoziţia chimică.

Cercetările întreprinse de prof.dr.T.Goina şi colaboratorii, au stabilit că scoarţele de pe rădăcini conţin pînă la 10% alcaloizi totali, pe cînd cele de pe tulpini sînt mult mai sărace, în jur de 2%.

Alcaloizii din dracilă pot fi clasificaţi, după structura lor chimică, în mai multe grupe:

I. alcaloizi cu nucleu benzil-tetrahidro-izochinoleinic,

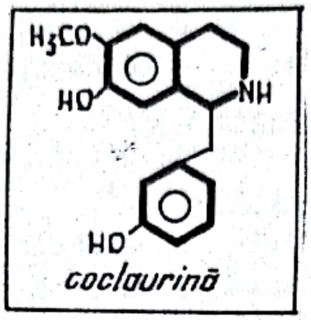
II. alcaloizi cu nucleu diizochinoleinic,

III. alcaloizi dimeri, cu nucleu bisbenzil-tetrahidro-izochinoleinic.

I. Alcaloizi cu nucleu benzil-tetrahidro-izochinoleinic.

Un singur reprezentant ilustrează această grupă, fiind important prin aspectul biogenetic pe care îl prezintă.

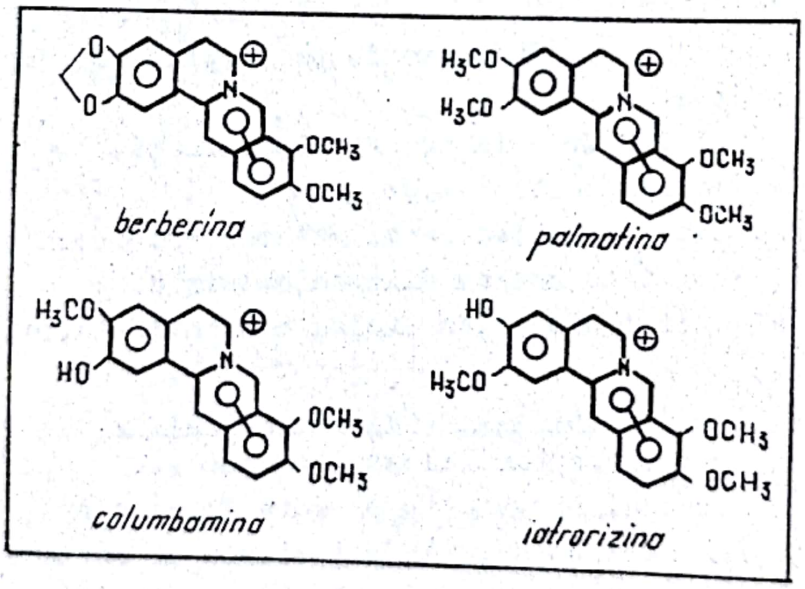
Coclaurina este un derivat mai simplu al norlaudanozolinei, precursorul biogenetic imediat al structurii diizochinoleinice şi însăşi prototipul structurii benzil-izochinoleinice.



coclaurină

II. Alcaloizi cu nucleu diizochinoleinic.

In scoarţa de Berberis sînt prezente numai bazele cuaternare ale structurii diizochinoleinice. Reprezentantul principal este berberina, ce poate să constituie pînă la 1,3% din compoziţia chimică a scoarţelor şi care conferă coloraţia caracteristică, galben aurie, produsului.



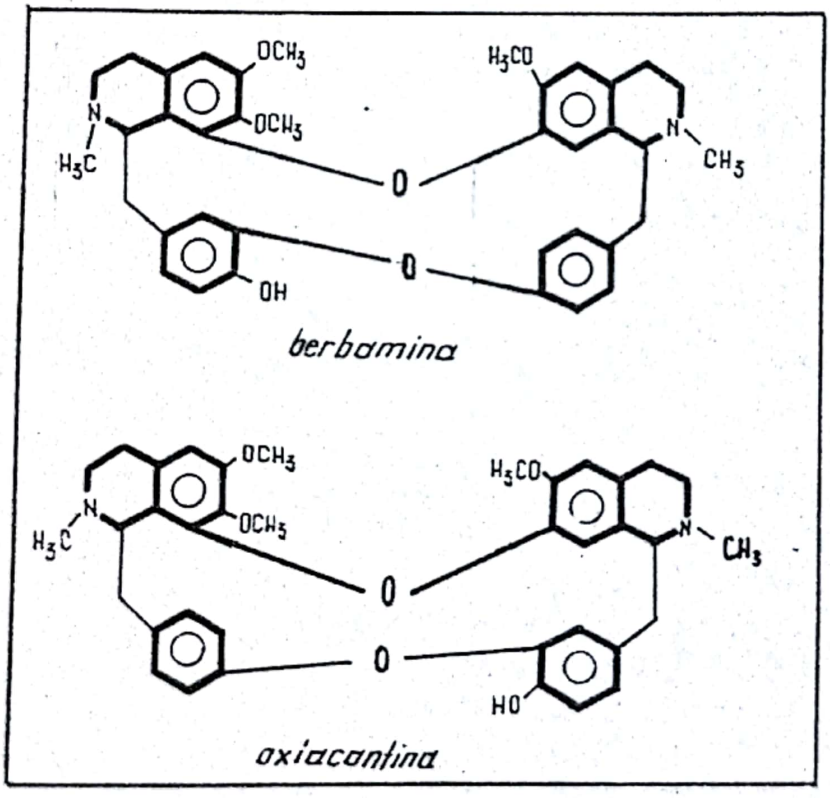
Alături de berberină se mai găsesc în cantităţi mai mici încă trei baze cuaternare: palmatina, columbamina şi iatrorizina.

Denumirile ultimilor trei alcaloizi provin de la drogul din care au fost, pentru prima oară, izolaţi şi anume Iatrorrhiza palmata, din familia Menispermaceae (Radix Colombo).

III. Alcaloizi cu nucleu bisbenzil-tetrahidro-izochinoleinic.

In această grupă sînt cuprinşi alcaloizi dimeri constituiţi prin cuplarea, în urma esterificării, a două nuclee benzil-izochinoleinice.

Sînt cunoscuţi doi izomeri, berbamina şi oxiacantina, baze terţiare cu caracter fenolic

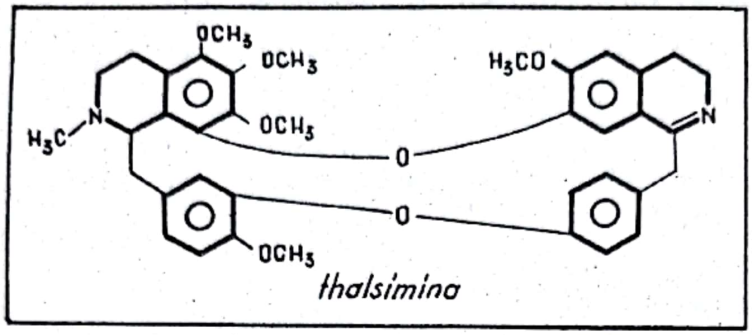


berbamina

oxiacantina

Alcaloizi cu nucleu bisbenzil-izochinoleinic au fost izolaţi şi din florile şi rădăcinile unor specii de Thalictrum din

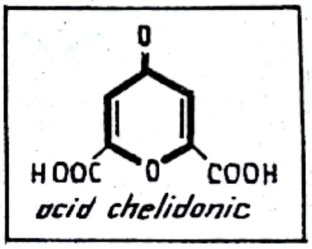
familia Berberidaceae. Unul dintre acești alcaloizi este talsimina.



thalsimina

In ultimul timp, alcaloizii de acest tip au devenit importanți datorită proprietăților hipotensive și spasmolitice pe care le posedă.

Scoarța de Berberis mai conține acid chelidonic și tanin-uri.



acid chelidonic

Identificare.

Pulberea de scoarță se extrage cu acid clorhidric diluat, iar după filtrare, extractul se tratează cu un volum egal de acid clorhidric concentrat și cîteva picături de soluție de cloramină.

Se produce o colorație roșie.

Prin cromatografia pe hîrtie a extractului alcoolic se decelează spotul berberinei prin fluorescența strălucitoare, galben aurie, în lumină Wood.

Dozarea.

Prin extracție eter-amoniacală se izolează bazele terțiare

re. Dacă se face în prealabil o reducere cu zinc, bazele cuaternare sînt trecute şi ele în baze terţiare. Efectuînd apoi extracţia cu eter în prezenţa hidroxidului de sodiu, în faza eterică se vor izola bazele nefenolice, iar în faza apoasă, alcalinizată, bazele fenolice.

Acţiune şi întrebuinţări.

Datorită berberinei produsul are acţiune colagogă, hemostatică, tonică, stomahică, febrifugă. Datorită acestor proprietăţi este utilizată în tratamentul icterului (în deosebi în medicina populară), a metroragiilor, în afecţiuni ale bilei şi ficatului.

De obicei se administrează în asociere cu alte droguri.

Oxiacantina are acţiune vasodilatatoare şi hipotensivă.

Cercetări mai recente au arătat că berberina are şi o acţiune bacteriostatică, în deosebi faţă de bacilul tuberculozei.

Studiile întreprinse la Cluj-Napoca de T.Goina şi G.Petcu au demonstrat realele calităţi coleretice şi colagoge ale scoarţei de Berberis, în care berberina exercită o acţiune rapidă şi de scurtă durată, pe cînd berbamina şi oxiacantina acţionează mai tardiv dar cu efect de durată.

Se administrează sub formă de ceaiuri, tinctură, extract.

HERBA ET RADIX CHELIDONII

Este produsul constituit din partea aeriană înflorită iar uneori şi rădăcinile speciei Chelidonium majus din familia Papaveraceae, popular denumită rostopască sau iarbă de negi.

Mai frecvent se utilizează partea aeriană care se recoltează în timpul înfloririi şi se usucă pe cale naturală sau în uscătoare artificiale, la 40-45°C.

Rădăcina se recoltează mai rar, indicîndu-se ca perioada cea mai potrivită de recoltare, toamna.

Caractere macroscopice.

Rădăcina groasă, pivotantă, de formă conică şi cărnoasă, capătă prin uscare numeroase zbîrcituri fiind friabilă datorită

numeroaselor laticifere.

Rădăcinile secundare însoţesc în număr mare rădăcina principală. Toate au o culoare brun cenuşie.

Partea aeriană este formată din tulpini puţin ramificate, uşor păroase, cu frunze alterne, profund penat-partite.

Fiecare frunză este alcătuită din 5-7 lobi rotunjiţi.

Pe faţa superioară au o culoare verde deschis, pe cea inferioară sînt glauce.

Florile, pe tipul papaveraceelor posedă două sepale şi patru petale galbene.

In toate organele plantei, în stare proaspătă, există numeroase laticifere, care la rupere lasă să apară un latex de culoare portocalie.

Gustul este amar, iar mirosul aproape lipseşte.

Caractere microscopice.

Intr-un preparat superficial, clarificat cu ajutorul unei soluţii 8% hidroxid de sodiu, se pot observa perii tectori pluricelulari şi laticiferele de culoare brună, care însoţesc, de o parte şi de alta, fasciculele conducătoare.

Compoziţia chimică.

Partea aeriană conţine aproximativ 1,4% alcaloizi care constituie principiul activ al drogului.

Rădăcina, după datele furnizate de R.Paris (1963), poate să conţină în schimb pînă la 4% alcaloizi totali.

Toţi alcaloizii izolaţi din rostopască pot fi clasificaţi după structura lor, în două mari grupe:

I. alcaloizi cu nucleu diizochinoleinic,

II. alcaloizi cu nucleu naftofenantridinic.

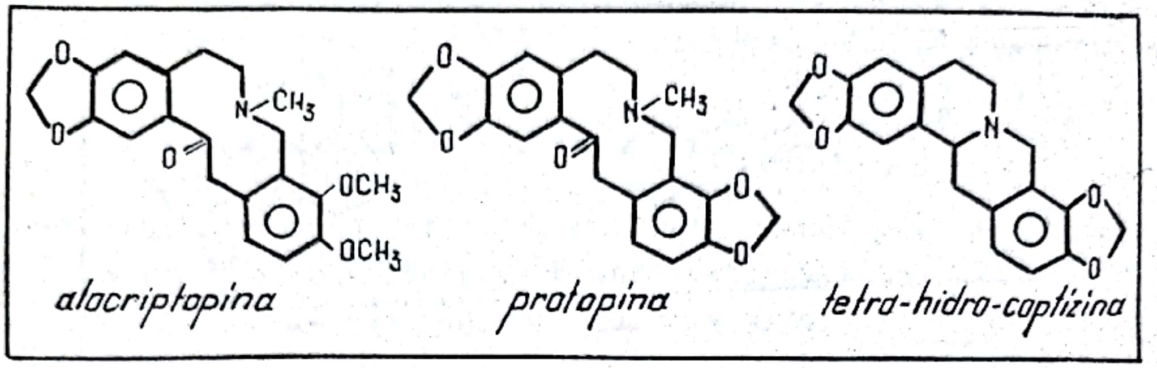
Specifici sînt alcaloizii cu structură naftofenantridinică ce provin în urma unui mod particular de închidere a precursorului benzil-izochinoleinic, aşa cum se va putea constata din schema de biogeneză.

Atît alcaloizii cu nucleu diizochinoleinic cît şi cei cu nucleu naftofenantridinic se găsesc în rostopască sub forma bazelor terţiare şi cuaternare.

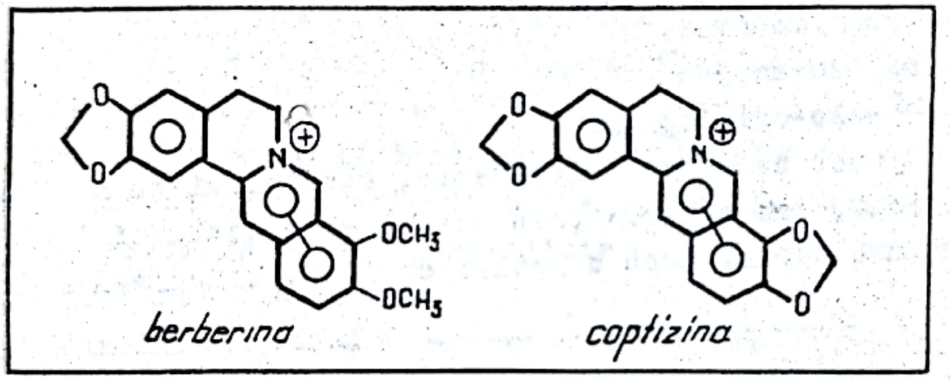
Scanned with OKEN Scanner

I. Alcaloizi cu nucleu diizochinoleinic.

1. Baze terţiare.

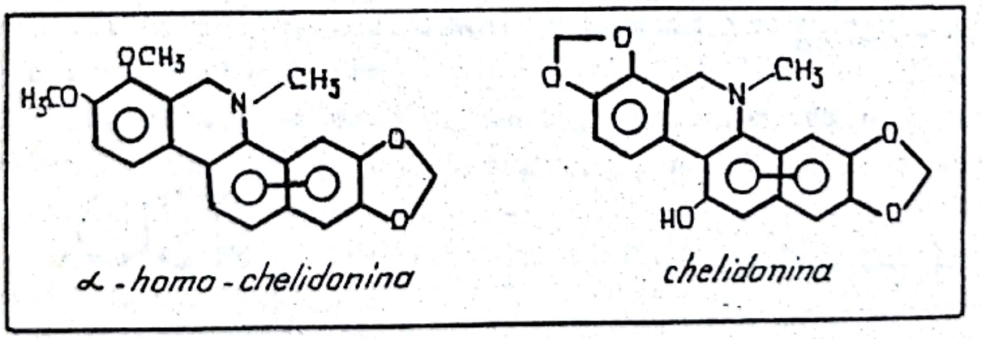


2. Baze cuaternare.

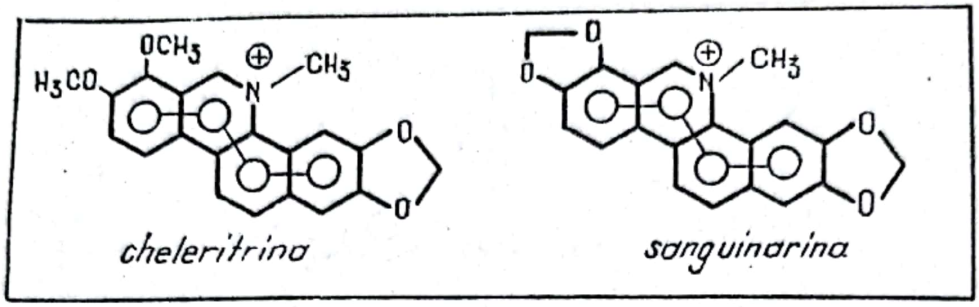


II. Alcaloizi cu nucleu naftofenantridinic.

1. Baze terţiare.



2. Baze cuaternare.

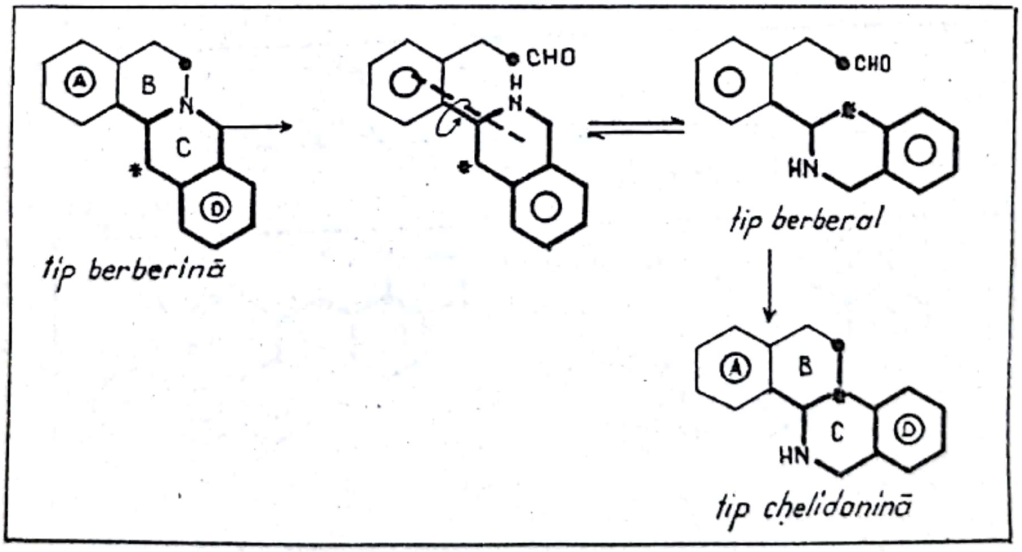


cheleritrina *sanguinarina*

Alţi alcaloizi identificaţi în specia producătoare mai sînt:

- metoxichelidonina,
- oxichelidonina,
- chelidoxantina,
- α-alo-criptopina.

Din punct de vedere biogenetic, alcaloizii cu nucleu naftofenantridinic, iau naştere prin deschiderea ciclului B al berberinei şi reînchiderea, după o rotire cu 180°, a nucleelor C şi D.



tip berberină *tip berberal* *tip chelidonină*

Prima fază a acestei reacţii poate fi executată şi in vitro, cînd berberina, în mediu alcalin trece în berberal.

In afară de alcaloizi mai conţine urme de ulei volatil, acid chelidonic, acid nicotinic şi nicotinamidă, flavone, tanin-nuri şi enzime proteolitice.

Acţiune şi întrebuinţări.

Latexul proaspăt are o acţiune necrozantă datorită exis-tenţei unor fracţiuni rezinoase, cu această proprietate, precum şi enzimelor proteolitice pentru care este utilizat în medicina populară la distrugerea negilor (de unde şi denumirea de iarbă de negi).

Alcaloizii puri au acţiuni diverse, care în totalul al-caloidic pot acţiona sinergic sau antagonic.

Chelidonina are acţiune analgezică, asemănătoare morfinei, fiind în plus spasmolitică, ca şi papaverina. Ambele acţiuni sînt însă mai slabe decît pentru morfină sau papaverină.

Produce narcoză fără reducerea reflexelor precum şi o ac-ţiune citostatică de tip colchicină sau podofilotoxină.

Cheleritrina provoacă paralizie centrală şi moarte prin paralizie respiratorie.

Sanguinarina, la început narcotică, determină în doze mai mari convulsii strichniforme. Aplicată local, provoacă paralizia terminaţiilor nervoase.

Berberina stimulează musculatura netedă.

Extractul are o acţiune mai curînd colekinetică (de goli-re a vezicii biliare), nefiind un coleretic propriu-zis (de sti-mulare a secreţiei biliare).

Extractul este uşor calmant, pe cale centrală, spasmolitic la nivelul bronhiilor şi a intestinului, avînd acţiune excitantă asupra uterului.

Datorită efectului uşor hipotensiv, extractul provoacă dilatarea vaselor coronare.

Se utilizează în afecţiuni biliare, colecistopatii (infla-maţii ale vezicii biliare), colelitiază, spasme ale traiectului gastro-intestinal, icter cataral.

Scanned with OKEN Scanner

G.Herman şi colaboratorii au demonstrat acţiunea antispastică, de tip papaverină, a totalului alcaloidic din Chelidonium.

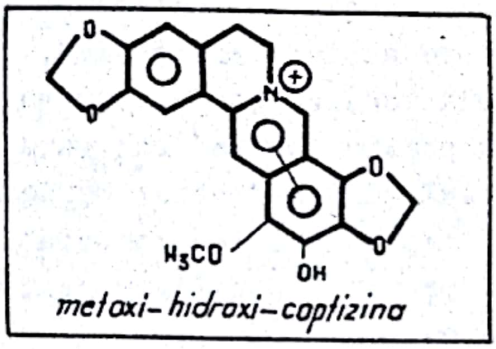
Extractul total de plantă posedă acţiune bacteriostatică asupra unui număr mare de germeni.

In medicina populară este utilizată în tratamentul icterului.

x

x x

Berberina, izocoptizina, precum şi metoxi-hidroxi-coptizina au mai fost extrase şi din rizoamele unor specii de Coptis.



metoxi-hidroxi-coptizina

RADIX IPECACUANHAE
Ipecacuanhae radix

Produsul este constituit din rădăcinile plantei Cephaelis ipecacuanha (sinonim Uragoga ipecacuanha, sinonim Psychotria ipecacuanha) aparţinînd familiei Rubiaceae.

In Europa drogul a fost cunoscut abia din secolul XVII, ca urmare a cuceririi unor suprafeţe tot mai întinse din America de sud.

Originea sa botanică şi valoarea terapeutică au fost con-

firmate cu certitudine abia în secolul XIX.

Este originară din Brazilia. In limba tupizilor brazilieni, Pe-caà-goene însemna "iarbă emetică, ce creşte pe marginea drumului", iar datorită taliei mici, deseori îi preceda silaba diminutivă "I". Denumirea aceasta, de I-pe-caà-goene, a fost preluată apoi de portughezi şi transformată în Ipecacuanha.

Planta este originară din provincia Mato Grosso, din Brazilia. De aici, pe apele din Paraguay şi apoi pe Rio de Parana, este transportată la Montevideo. Datorită importanţei terapeutice acum se cultivă pe suprafeţe întinse şi în provincia Mina Gerais de unde se exportă prin Rio de Janeiro. De aici, se întîlnesc două sorturi comerciale, după proveniența lor denumite:

- Ipeca de Mato Grosso şi
- Ipeca de Rio.

Un ultim sort comercial, mai puţin apreciat, este Ipeca de Cartagena care reprezintă rădăcinile recoltate de la Cephaelis granatensis (sinonim Cephaelis acuminata) ce creşte în Nicaragua, Panama şi Columbia de Nord.

Mai este cultivată în statul Bengal din India (Ipeca de Johore) ca şi în Malaya şi Indochina.

Recoltarea.

In limba originară rădăcina de Ipeca poartă denumirea de "poaya" iar cei ce o recoltează de "poayeros". Aceştia prind planta de la bază cu mîna, iar cu un fier ascuţit, introdus adînc sub rădăcina plantei, printr-o mişcare de basculare şi trăgînd de tufă, extrag cu îndemînare din pămînt tot sistemul radicular. Rădăcinile spălate de pămînt, curăţate, condiţionate şi sortate, se usucă apoi la soare.

Caractere macroscopice.

Rădăcinile au un aspect cu totul caracteristic. Datorită unei funcţionări tipice a liberului secundar acesta se dezvoltă inegal producînd îngroşări şi strangulări inelare, destul de regulate şi foarte numeroase, ceea ce conferă întregului produs un aspect moniliform.

Uneori scoarţa se desprinde uşor în inele rămînînd astfel

bucăţi de scoarţă ce par a fi înşirate pe lemnul relativ subţire, foarte dur şi elastic. Acest aspect sugerează, încă şi mai mult, impresia de mărgele sau mătănii. Se pot prezenta de lungimi diferite, dar grosimea nu trece de 5 mm.

Culoarea drogului este cenuşiu brună la exterior, pe cînd lemnul este galben.

Posedă un gust amar, greţos, iar mirosul este caracteristic.

Caracterele prezentate mai sus aparţin produsului oficializat de F.R.VIII, corespunzător sortului comercial denumit (după formă) Radix Ipecacuanhae inelata minoris.

Mai există un sort, destul de utilizat, Radix Ipecacuanhae inelata major, neoficinal, care provine de la specia Uragoga granatensis. Drogul are o grosime mai mare de 5 mm, aspectul este mai puţin inelat, iar coloraţia la exterior roşie brună.

Caractere microscopice.

Intr-o secţiune transversală se poate observa un suber destul de redus la exterior, urmat de parenchimul cortical dezvoltat în dreptul îngroşărilor inelare şi în ale cărui celule se află numeroase rafidii mici şi granule de amidon.

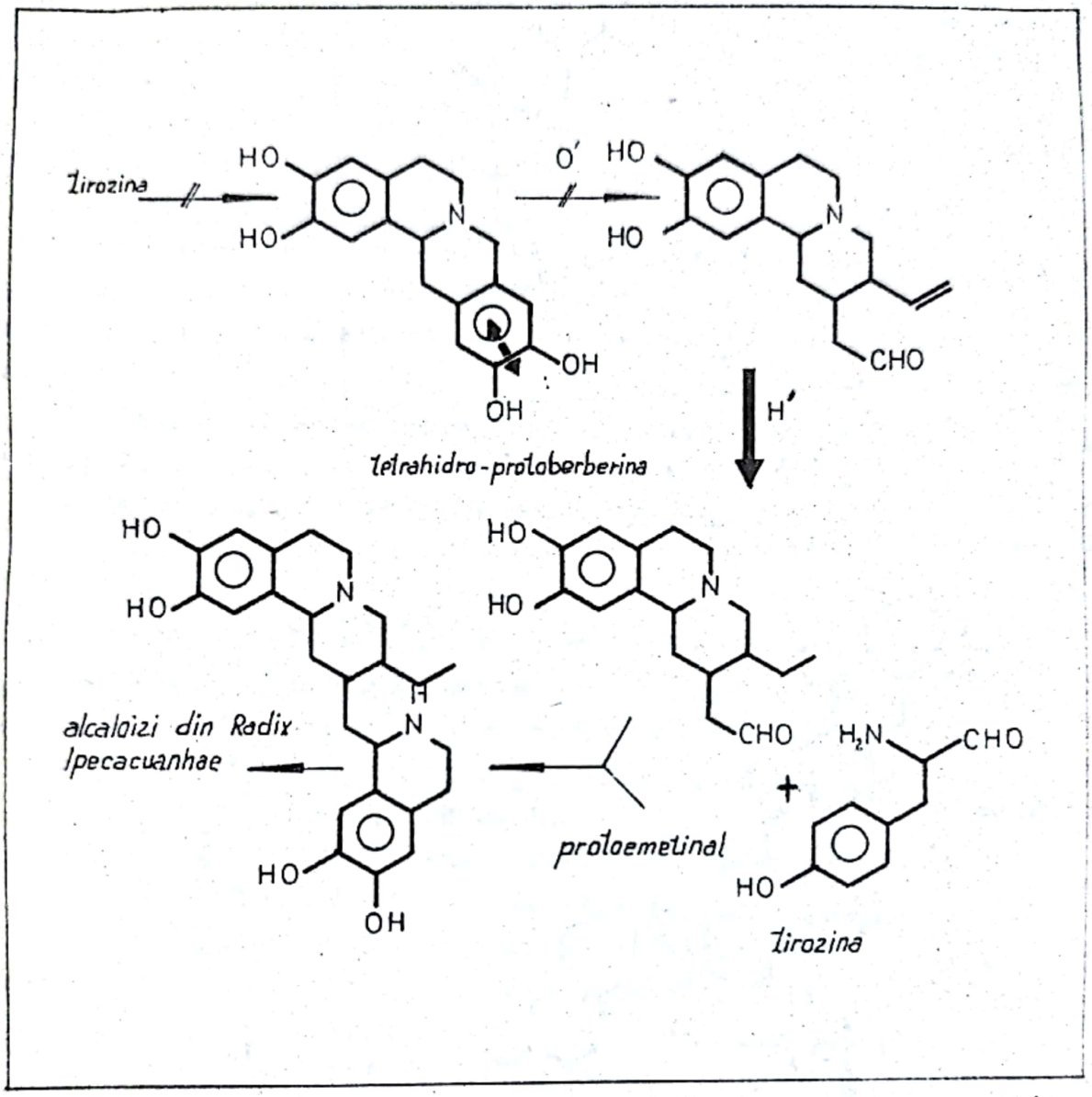
Zona de lemn reprezintă cam 1/5 din dimensiunea rădăcinii întregi, este complet sclerificată şi străbătută de numeroase raze medulare, ceea ce conferă o structură radiară foarte fină. In pulbere se observă, după clarificarea cu cloralhidrat, numeroase fragmente de parenchim cu rafidii de oxalat de calciu şi granule de amidon, vase de lemn şi traheide, fibre lemnoase din zona sclerificată a lemnului şi fragmente de suber.

Compoziţia chimică.

Principiile active ale rădăcinii de Ipeca sînt constituite din alcaloizi cu nucleu izochinoleinic care ating valori pînă la 2-3%. F.R.VIII pretinde cel puţin 2% alcaloizi totali exprimaţi în emetină.

Formarea alcaloizilor în plantă are loc prin intermediul protoberberinei ceea ce realizează plante atît de diferite sistematic, cum sînt Berberis vulgaris şi Uragoga ipecacuanha, la acelaşi tip de metabolism, din punct de vedere al conţinutului în alcaloizi.

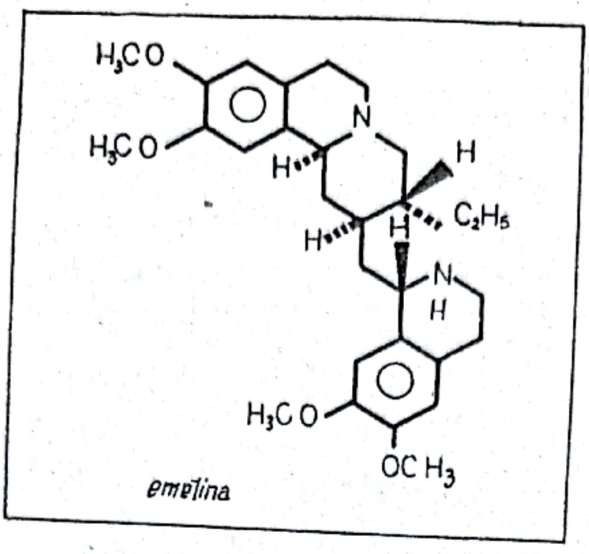
Scanned with OKEN Scanner

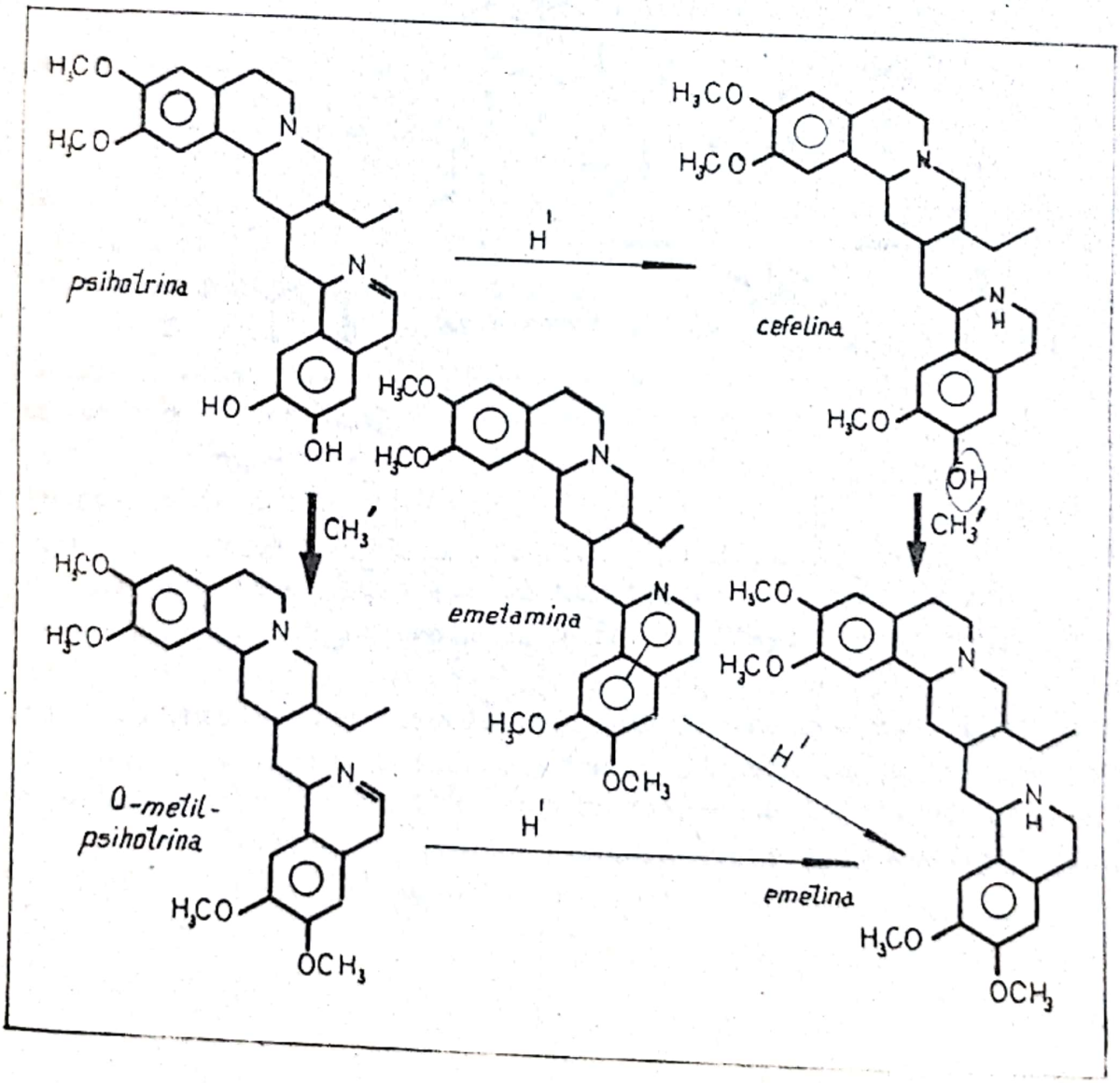


Toţi alcaloizii izolaţi din rădăcina de Ipeca aparţin, structural, aceleiaşi familii, fiind consideraţi derivaţi ai emetinei.

Diferiţii componenţi ai familiei provin prin reduceri sau metoxilări succesive ale unei structuri de bază.

Terapeutic ca şi cantitativ, cel mai reprezentativ alcaloid al familiei este emetina.


emetina


psihotrina
cefelina
emetamina
O-metil-psihotrina
emetina

Mai conţine o heterozidă denumită ipecacuanozida şi ipecozida care este o rezină azotată fenolică, glicozidată. Mai conţine tanin de origine catehică, numit acid ipecacuanic, în proporţie de 3-5%.

De asemenea, în rădăcina de Ipeca se mai găsesc glucide, lipide şi saponine.

Identificarea, localizarea.

Se efectuează o extracţie cu acid clorhidric, după care soluţia acidă se evaporă, iar soluţiei concentrate, i se adaugă un cristal de clorat de potasiu. Rezultă o coloraţie portocalie.

Extractul amoniaco-cloroformic evaporat pe o lamă de microscop şi tratat cu o picătură de soluţie de acid sulfomolibdenic şi una de acid clorhidric concentrat formează zone concentrice verzi şi purpurii.

Dozarea.

Farmacopeea în vigoare prevede metoda acidimetrică directă, ca metodă de dozare. Pulberea este tratată cu amoniac pentru deplasarea alcaloizilor care se extrag apoi cu eter, se evaporă la sec, se tratează cu un volum cunoscut de H_2SO_4 0,02 N şi se titrează cu o soluţie 0,02 N NaOH.

Dacă extracţia cu eter se face în prezenţa hidroxidului de sodiu, alcaloizii fenolici sînt fixaţi ca săruri de sodiu solubile în faza apoasă (psihotrina şi cefelina), fiind dozaţi astfel numai alcaloizii metilaţi. Alcaloizii fenolici pot fi dozaţi la rîndul lor prin metoda colorimetrică Brochmann-Hanssen, prin cuplare cu p-aminoacetofenonă, cînd se obţine o coloraţie roşie ce se fotometrează la 495 nm .

Se foloseşte de asemenea coloraţia complexului cu metiloranj care permite dozarea colorimetrică a alcaloizilor totali.

Cromatografia pe hîrtie permite separarea fiecărui alcaloid în parte şi deci determinarea cantitativă selectivă.

Acţiune şi întrebuinţări.

Alcaloidul cel mai activ din punct de vedere terapeutic este emetina. In doze mici ea provoacă o acţiune expectorantă, pe cînd în doze mari este vomitivă. Se întrebuinţează în tratamentul

afecţiunilor căilor respiratorii cînd influenţează direct volumul secreţiilor bronhice.

In general, în stadiul acut al unei inflamaţii a mucoasei căilor respiratorii superioare, există două faze:

1. tusea seacă, fără expectoraţie, care reprezintă stadiul incipient al unei bronşite.

In acest caz, modul de tratare al bolii poate fi condus în două feluri, care, în principiu, urmăresc acelaşi scop.

Pentru punerea în repaus al căilor respiratorii, se administrează mici cantităţi de codeină care conduc la îndepărtarea iritaţiei produsă de tusea seacă. Alături de acest calmant al tusei, se administrează decocturi ce conţin mucilagii (emoliente), precum şi infuzie de Radix Ipeca, pentru fluidificarea secreţiei bronhice.

Codeina poate fi înlocuită şi cu pulbere de opiu, în acelaşi scop, la care se asociază pulbere de Radix Ipeca.

In cazul în care tusea este seacă, dar totodată există şi expectoraţie (vîscoasă şi redusă) se aplică acelaşi tratament la care se asociază saponine, ce vor fluidifica, la rîndul lor, secreţia bronhică;

2. tusea uşoară, cu expectoraţie fluidă nu va fi tratată cu expectorante (deci nici cu preparate din Radix Ipeca), acestea fiind contraindicate.

Mai este folosită în tratamentul dizenteriei amoebiene, acţionînd împotriva formei de dezvoltare vegetativă a protozoarului Entamoeba histolytica. In acest caz se utilizează de obicei emetina pură, drept medicament chimioterapic.

Formele sub care se administrează sînt tinctura, siropul, infuzia şi decoctul, ca şi pulberea compusă Pulvis Ipecacuanhae opiatus sau Pulvis Doweri.

Scanned with OKEN Scanner

SEMEN ET BULBUS COLCHICI

Sub denumirea de mai sus se înţeleg seminţele şi bulbii recoltaţi de la specia autohtonă Colchicum autumnale, din familia Liliacee, denumită popular brînduşa de toamnă.

Este o plantă cunoscută de multă vreme, încă din antichitate, datorită marii sale toxicităţi.

Dioscoride a descris-o tocmai din această cauză, deoarece, bulbul său, avînd un gust plăcut, a fost nu rareori utilizat ca înlocuitor de ceapă.

In Evul Mediu, arabii o utilizau ca antigutos, însă, datorită variaţiei extrem de mari în ceea ce priveşte conţinutul în alcaloizi a bulbului, era exclusă posibilitatea unei judicioase dozări la aplicarea tratamentului.

Din această cauză, mult timp, cu toate efectele salutare în gută, planta a fost părăsită şi abia după ce, în 1820, medicul englez Williams a constatat că seminţele produc acelaşi efect ca şi bulbul, fiind mai constante în ceea ce priveşte conţinutul în alcaloizi, a reintrodus drogul în terapeutică, dar sub forma seminţelor.

Recoltarea.

Brînduşa de toamnă înfloreşte toamna şi fructifică primăvara, fructul fiind o capsulă triloculară, cu numeroase seminţe, mature în luna iunie.

Datorită ciclului evolutiv caracteristic al speciei, seminţele se recoltează la începutul lui iunie, înainte de completa maturizare a capsulelor pentru a evita împrăştierea seminţelor.

Uscarea capsulelor se face la soare, pe foi de hîrtie sau de pînză, în scopul evitării pierderii acestora. După uscarea capsulelor acestea se desfac, iar seminţele se usucă la rîndul lor.

Bulbii se recoltează toamna, în timpul înfloririi, cînd se poate recunoaşte cu uşurinţă planta şi deci dezgropa bulbii. Aceştia se taie în rondele, după ce în prealabil au fost curăţiţi

Scanned with OKEN Scanner

de pămînt. Apoi, rondelele se supun uscării. Recoltarea poate fi efectuată însă şi la începutul verii, înainte de a lua naştere bulbii fiică.

Toamna, bulbii conţin cantitatea maximă de alcaloizi, care se menţine constantă pînă la primăvară. La începutul verii, cantitatea de alcaloizi scade, creşcînd din nou şi atingînd u nou maxim în cursul toamnei(fig.7).

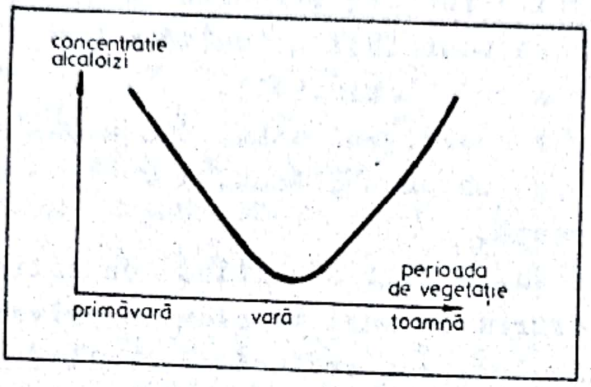


Fig.7. Variaţia concentraţiei în alcaloizi totali la sută pentru bulbii de Colchicum din cel de al doilea an.

In ceea ce priveşte raportul cantitativ în care se află alcaloizii principali: colchicina şi demecolcina, aceasta depinde de asemeni de anotimp, după cum reiese din fig.8.

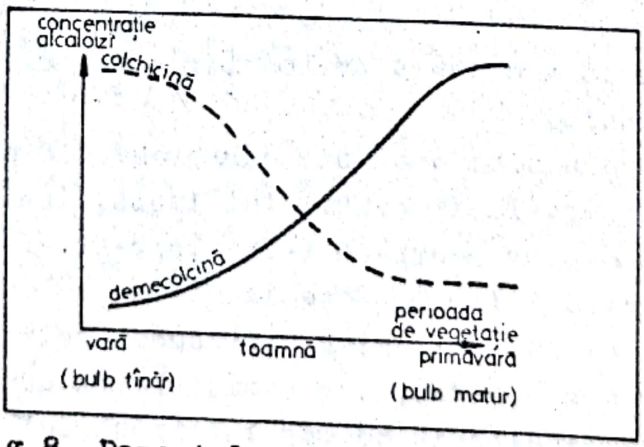


Fig.8. Raportul cantitativ colchicină/demecolcină, dependent de anotimp.

Colchicina predomină în bulbul tînăr, iar pe măsura maturizării acestuia, colchicina scade, în timp ce concentrația demecolcinei crește.

Caractere macroscopice.

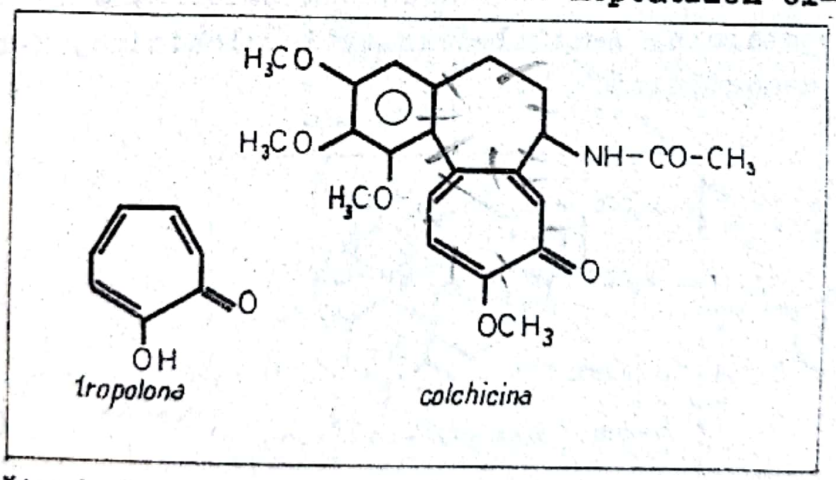
Semințele sînt mici, dure, aproape sferice, prevăzute cu o mică creastă în jurul hilului și care constituie caruncula. In urma uscării această creastă se mai șterge. Suprafața lor este aspră, fin reticulată și punctată. Posedă un diametru de 2-2,5 mm sînt de culoare brun închis și au un gust amar, înțepător. Mirosul lipsește.

Produsul Bulbus Colchici se prezintă sub forma unor rondele compacte, dure, aproape circulare, de diferite mărimi, cu un diametru pînă la 3 cm și maximum 5 mm grosime. Au o culoare alb cenușie și gust amar.

Compoziția chimică.

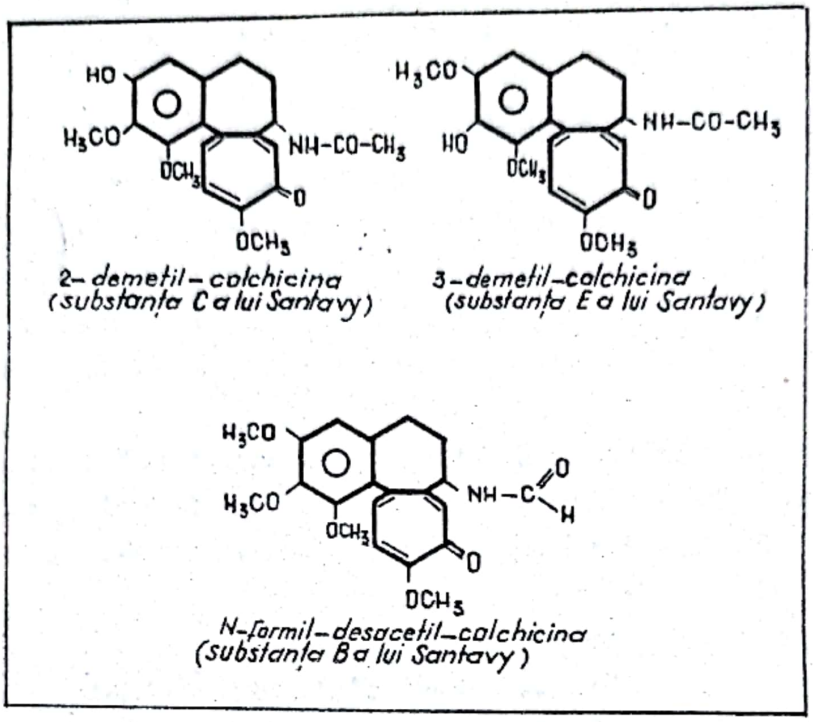
Conțin pînă la 1,2% alcaloizi derivați ai colchicinei.

Colchicina este structural o amină substituită la un nucleu complex conținînd un heptaciclu denumit, datorită funcțiilor cetonice, tropolonă (nucleu ciclo-heptatrien-ol-onă).

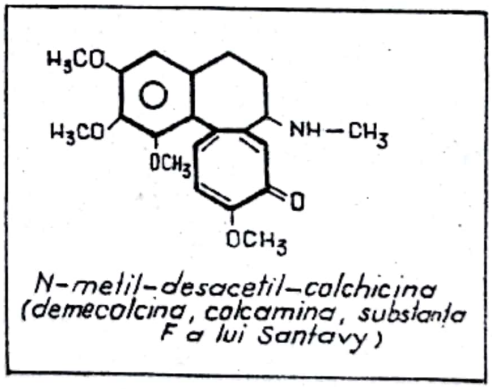


Alături de acest alcaloid, principal, se mai găsesc în semințe și bulb derivații săi de demetilare și dezacetilare, ca cei de mai jos:

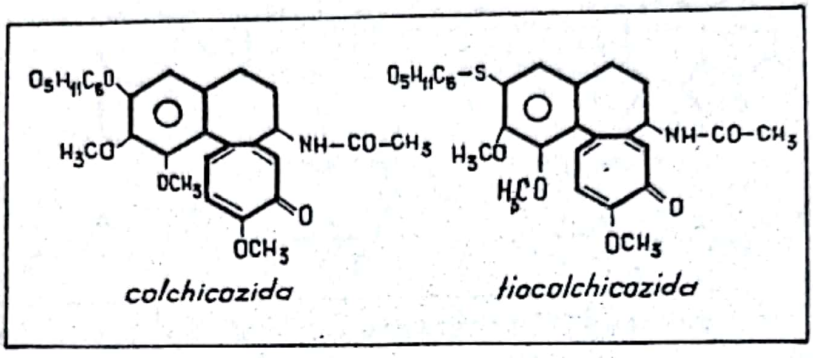
- 2-desmetil-colchicina,
- 3-desmetil-colchicina,
- N-formil-desacetil-colchicina,
- desacetil-colchicina.



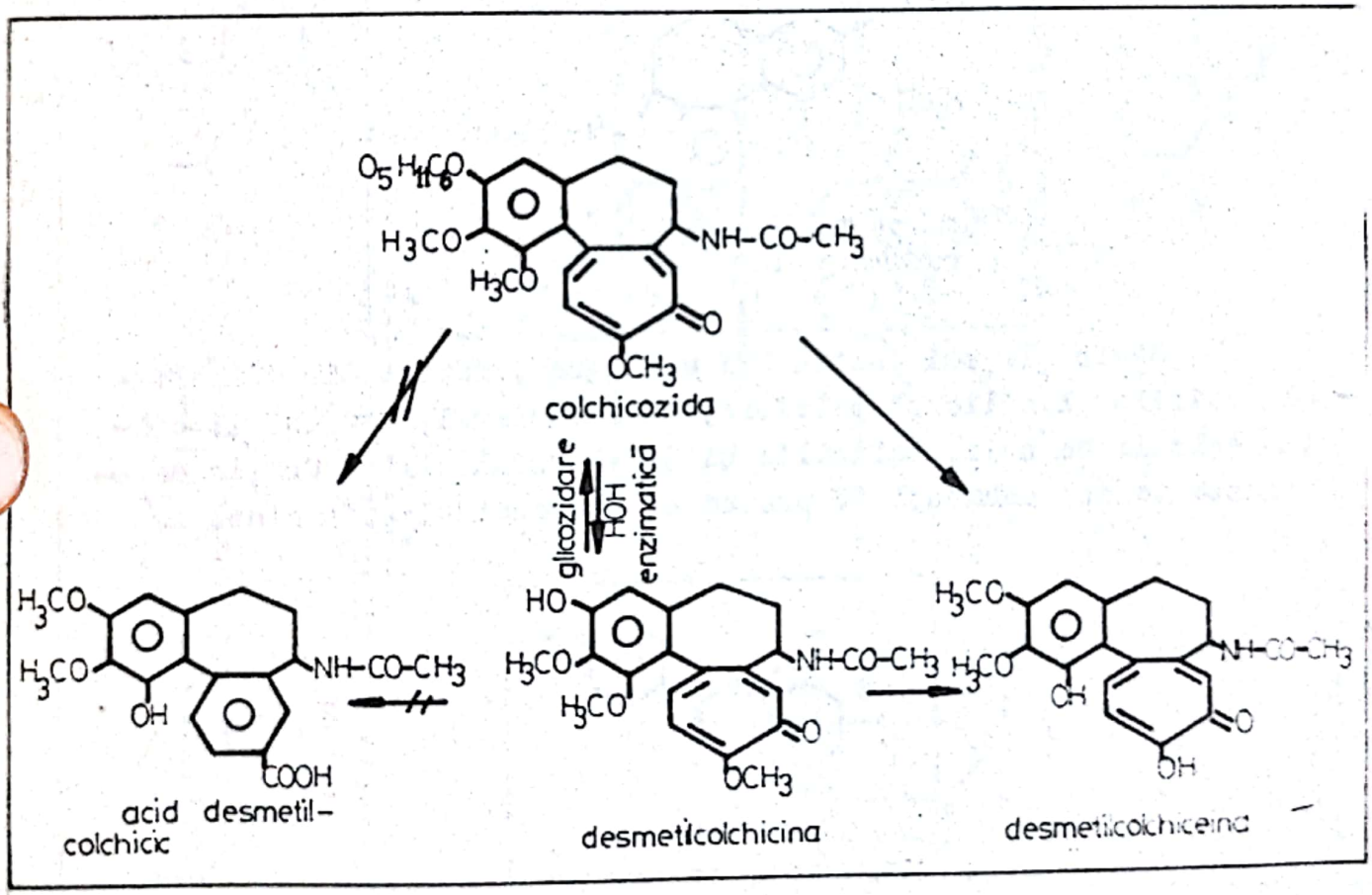
Cel mai important derivat de colchicină, izolat din organele plantei după cel de al doilea război mondial, este un alt produs de dezacetilare, N-metil-dezacetil-colchicina, denumit prescurtat și demecolcină.



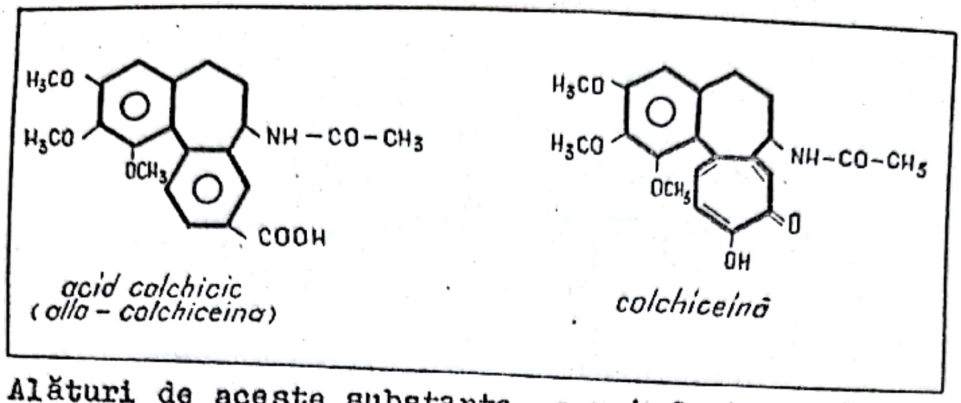
Au fost izolate și două combinații glicozidice, colchicozida și tiocolchicozida.



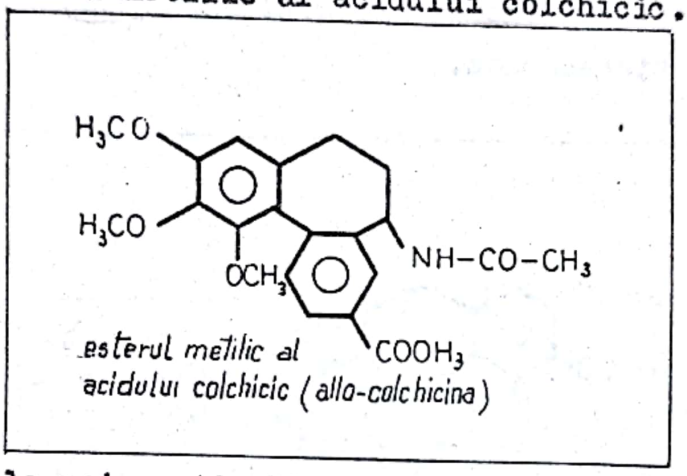
Intre colchicozidă şi ceilalţi constituenţi există următoarele relaţii biogenetice.



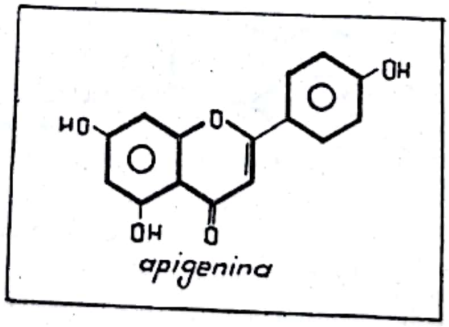
Acidul desmetil-colchicic reprezintă derivatul de demetilare al acidului colchicic, în timp ce desmetil-colchiceina este derivatul demetilat al colchiceinei.



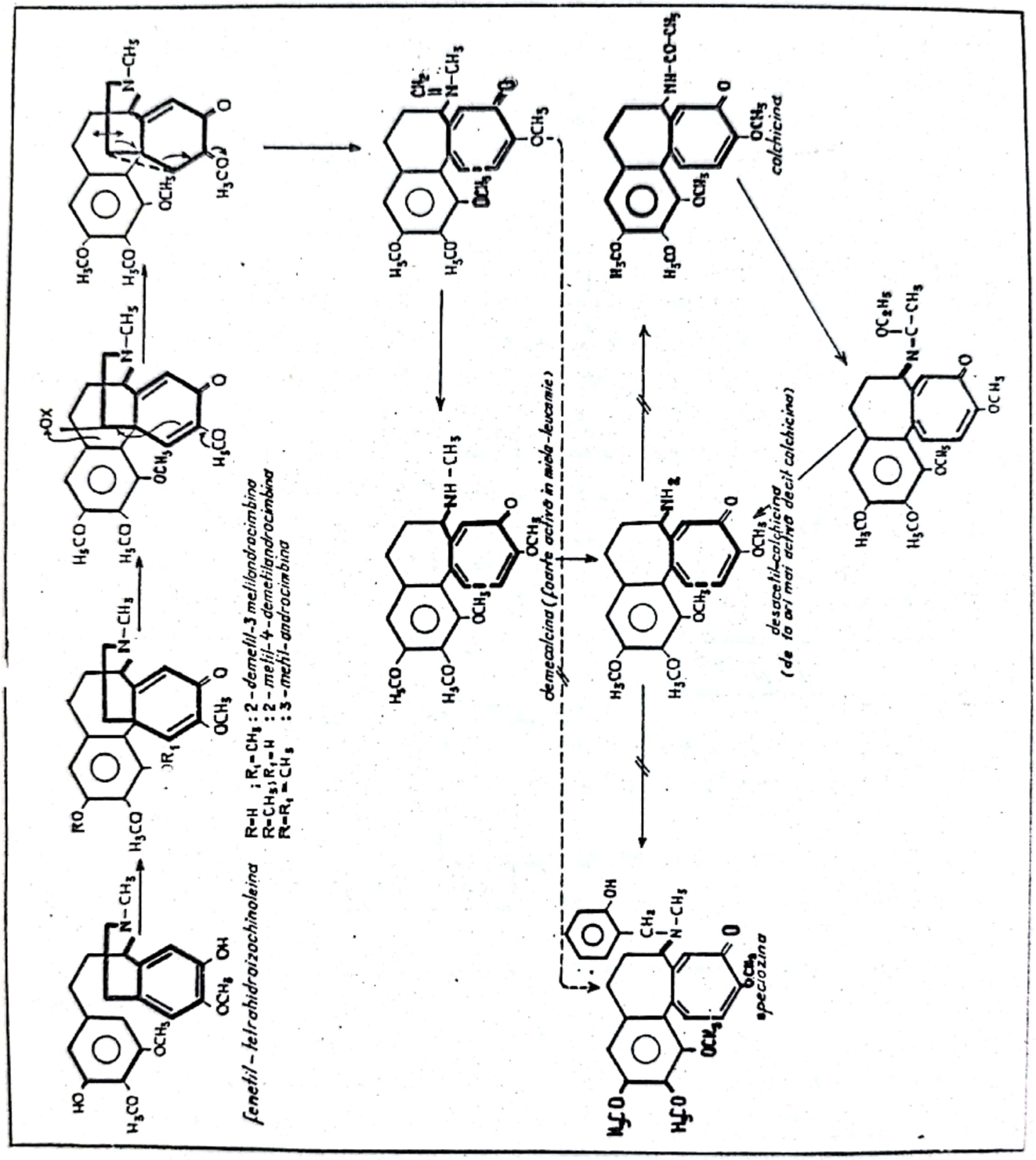
Alături de aceste substanţe, a mai fost pus în evidenţă în produs şi esterul metilic al acidului colchicic.



Seminţele mai conţin 17% ulei gras, format din gliceride ale acizilor linolic şi palmitic, un fitosterol, iar bulbii conţin acizii: benzoic, salicilic şi 6-metoxisalicilic. Conţin de asemenea tanin, zaharoză 5% precum şi flavonoidul apigenina.



Din cele de mai sus se remarcă structura cu totul deosebită a nucleului colchicinei. Problema biosintezei sale a stat mult timp sub semnul incertitudinii şi abia în ultimii ani au

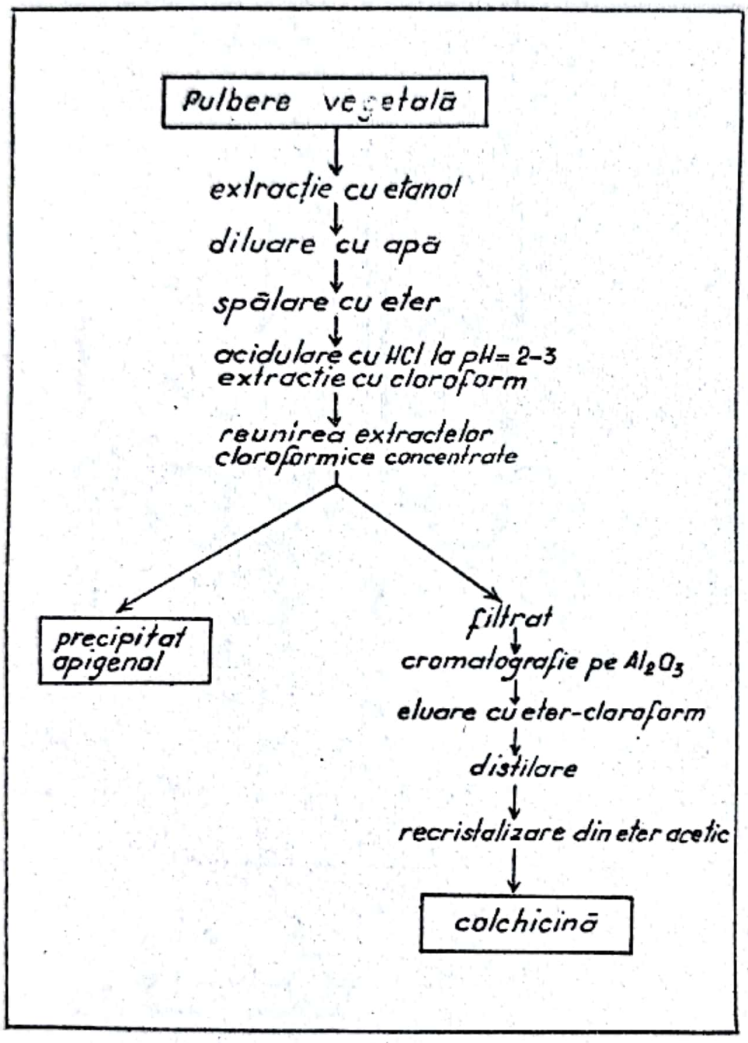


BIOGENEZA ALCALOIZILOR DIN COLCHICUM AUTUMNALE.

fost întreprinse lucrări care au adus oarecare lumină în acest domeniu al alcaloizilor.

Cert este că precursorul biogenetic esenţial este tot fenilalanina aşa cum se poate constata din schema de la pag.291.

Prepararea colchicinei.



Identificarea.

In prezenţa amoniacului celulele endospermului se colorează de la galben la verde gălbui. Dacă o sămînţă secţionată se umec-

tează cu soluţie 1% de vanilină şi acid sulfuric, celulele endospermului se colorează în roşu.

Dacă o cantitate redusă de extract apos din seminţe, se reduce la rece şi se tratează cu două picături de acid sulfuric concentrat, se produce o coloraţie galbenă. La adăugarea încă a unei picături de acid azotic, coloraţia virează în violet şi apoi din nou în galben.

Dozarea.

Metoda de dozare cea mai frecvent utilizată este cea gravimetrică.

Pulberea de produs de analizat se extrage cu apă la 50-60°C, se defecă cu o soluţie de acetat de plumb şi se îndepărtează excesul cu ajutorul fosfatului disodic.

Saturată cu clorură de sodiu, soluţia defecată se extrage cu cloroform, se decantă faza organică şi se îndepărtează solventul prin distilare sub presiune redusă.

Reziduul rămas după distilare se usucă la 60-70°C la pondere constantă şi se cîntăreşte.

Acest reziduu este constituit din asocierea colchicinei pure cu colchicină ce conţine o jumătate de moleculă de cloroform de cristalizare.

Acţiune şi întrebuinţări.

Colchicina se acumulează relativ uşor în organism şi se elimină încet, din care cauză produsul este foarte toxic, administrîndu-se cu grijă.

Prin acţiunea sa asupra mecanismului cariochinezei, este un radiomimetic (sau toxic mitoclazic, statmocinetic, statmodieretic sau antimitotic).

Impiedică cariochineza în faza fuzorială (faza fusului acromatic).

Oprind mitozele în stadiul de metafază şi provocînd dedublarea cromozomilor celulelor vegetale, produce celule gigantice, poliploide, cu un număr dublu de cromozomi.

In cazul celulei animale, opreşte diviziunea celulară de asemenea în stadiul metafazic, fapt pentru care este utilizată în

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul leucemiilor. Acest lucru se face însă cu mari dificultăţi, toxicitatea sa mare producînd numeroase inconveniente.

In schimb demecolcina, mult mai puţin toxică, este mult mai activă putînd fi administrată în doze mai mari (preparatul Colcemid).

Determinînd poliploidia, colchicina este utilizată în cultura plantelor medicinale datorită accentuării dezvoltării fiziologice şi creşterea randamentului în masă verde (lucrările lui D.Gr.Constantinescu asupra speciilor de Datura, Hyoscyamus, Digitalis purpurea, Atropa belladonna).

Dar colchicina nu poate fi folosită în scopul obţinerii unor cantităţi mai mari de masă verde şi deci şi de principii active, decît la plante la care nu interesează organele de reproducere, deoarece plantele poliploide fructifică greu, fiind totodată puţin rezistente la boli sau la atacul unor paraziţi.

Altădată, drogul a fost mult folosit ca antigutos sub formă de tinctură şi extract uscat. De asemenea, sub formă de Acetum şi Vinum Colchici. Demecolcina se administrează în stare pură sub formă de soluţie injectabilă, fiind mai puţin toxică şi de aproximativ 10 ori mai activă decît colchicina. Aplicaţia majoră şi-o găseşte în neoplasm, posedînd o acţiune de inhibare a diviziunii celulare, mai ales la nivelul granulocitopoezei. Se foloseşte în leucemie cronică, limfopatii maligne, carcinoame dermice. Pentru acţiunea citostatică, nucleul tropolonic s-a dovedit a fi indispensabil, iar demetilarea în nucleul A scade acţiunea citostatică ca intensitate, dar îi lărgeşte spectrul terapeutic.

Se mai administrează colchicina astăzi, sub formă de substanţă pură, în gută în doze de 1 mg, de trei ori pe zi, timp de două zile.

In cea de a doua zi, se instalează însă, întotdeauna, tulburări gastrice şi intestinale (diaree) care se combat prin administrarea unor preparate de opiu.

Tiocolchicozida este activă în tratamentul ascitei, al periplegiilor spastice şi al fenomenelor de rigiditate.

ALCALOIZI DERIVAȚI DIN LIZINA-ORNITINA

O parte din aminoacizii derivați din ciclul lui Krebs, dar în deosebi ornitina și lizina, sînt precursori ai unor importanți alcaloizi. De altfel, experiențele efectuate de Leete și școala sa, cu ornitină marcată, au stabilit pentru prima dată, cu o înaltă certitudine, originea aminoacidică a combinațiilor alcaloidice din această clasă.

Pornind de la aceste considerente, vom prezenta în primul rînd alcaloizii derivați de la ornitină și în deosebi, cei ce conțin în molecula lor nucleul tropanic. Printr-un proces biogenetic mai complicat, acest important nucleu ia naștere pe de o parte dintr-unul din produșii de ciclizare ai ornitinei, iar pe de alta din cuplarea cu unități biogenetice [C 2.]

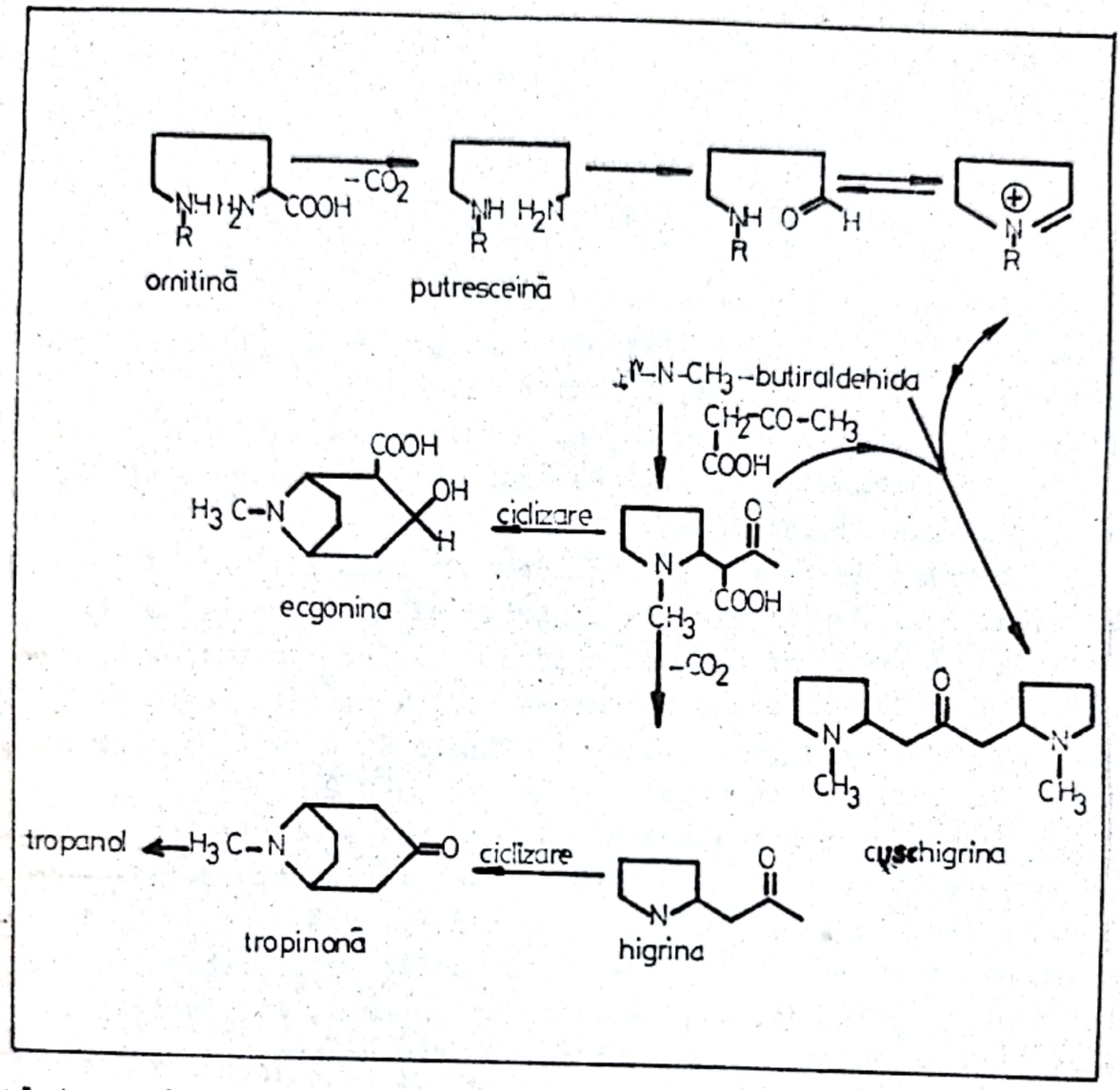
Cercetări recente arată, că formarea alcaloizilor cu nucleu tropanic are loc pe calea ornitină ⟶ N-metilputresceină ⟶ higrină, fiind aceeași pînă în acest punct, după care însă, intervin sisteme enzimatice diferite, care conduc spre elaborarea alcaloizilor aparținînd fie derivaților de tropanol, fie derivaților de ecgonină sau higrină, așa cum reiese din schema biogenetică reprezentată la pagina 256.

Tropanul reprezintă un heterociclu care, prin substituție, conduce la formarea nucleelor de bază a numeroși alcaloizi aparținînd acestei familii.

Diferențe minime între substituenți, sau stereoizomeria, provoacă diferențieri esențiale în acțiunea farmacodinamică a produșilor rezultați.

Există un număr de derivați ai tropanului, constituenți ai produselor naturale, așa cum se poate vedea mai departe.

Între constituenții produșilor naturali care conțin nucle-



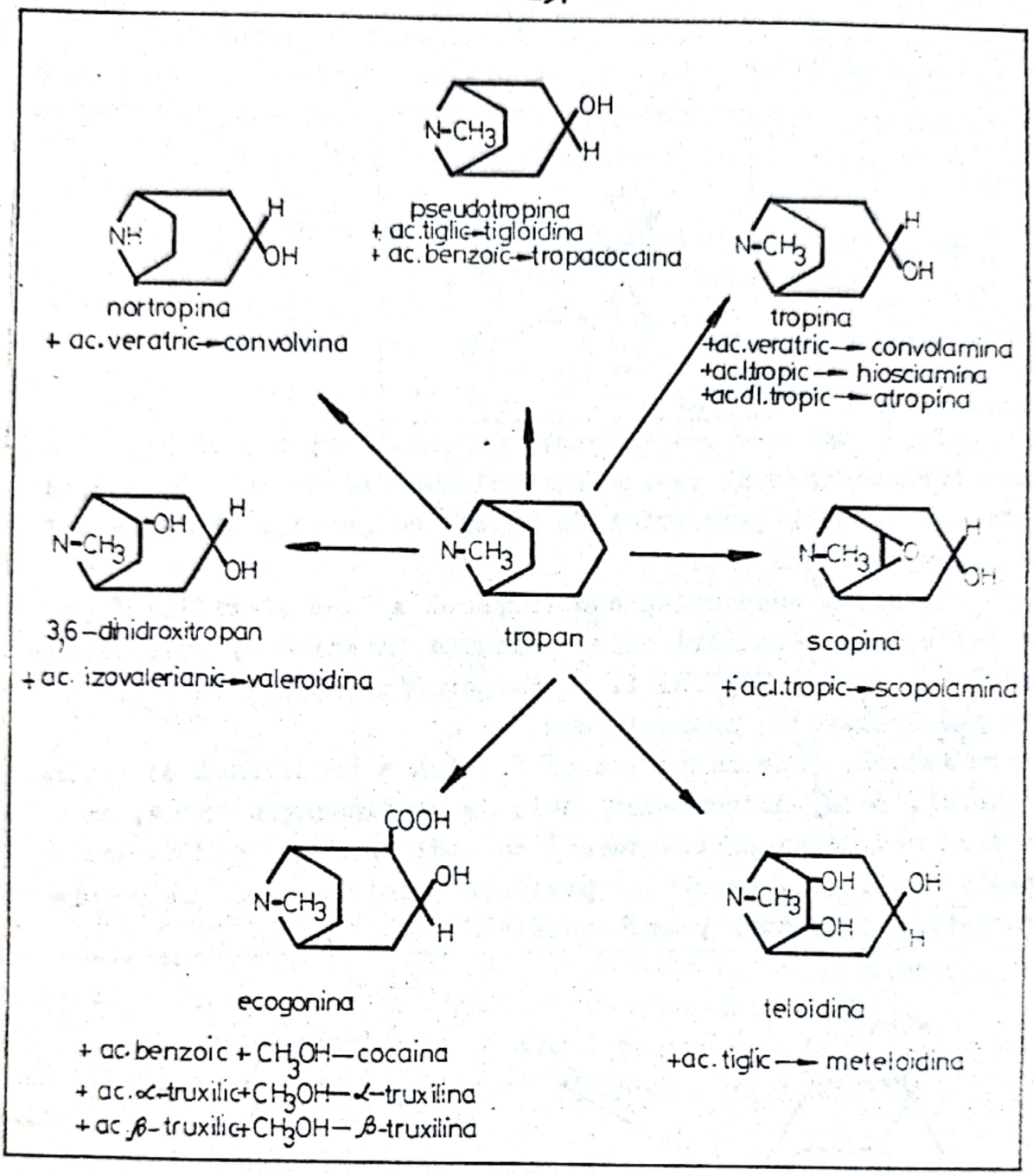
ul tropanic se cunosc pînă în prezent un număr destul de mare de derivaţi, aşa cum reiese şi din schema de la pagina 257.

Dintre aceşti derivaţi, mai importanţi sînt atropina, hiosciamina, scopolamina, cocaina precum şi α- şi β-truxilinele.

Nucleul tropanic prezintă o stereoizomerie destul de interesantă, cu profunde implicaţii de ordin farmacodinamic.

Acest rol îl are în special configuraţia substituenţilor de la carbonul 3, care determină structura tropanolului sau a pseudotropanolului.

Teoretic, sudarea ciclurilor pirolidin-piperidină s-ar putea face fie în poziţie trans, fie cis.

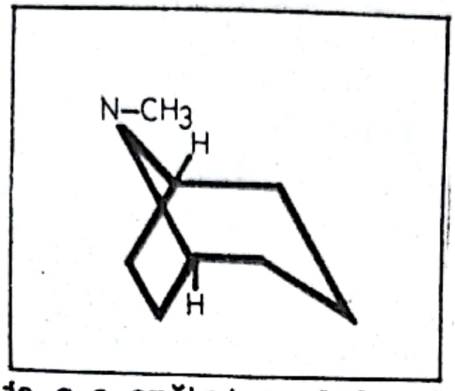


Dacă aceasta ar fi situaţia reală, atunci, tropanolul şi derivaţii săi, ar trebui să poată fi obţinuţi sub forma antipozilor optici, ceea ce, în realitate nu se întîmplă.

Rezultă deci, că doar una dintre configuraţii este posibilă.

Datorită tensiunii intramoleculare mari care există, sudarea nucleelor în poziţia trans pare imposibilă, ceea ce duce la

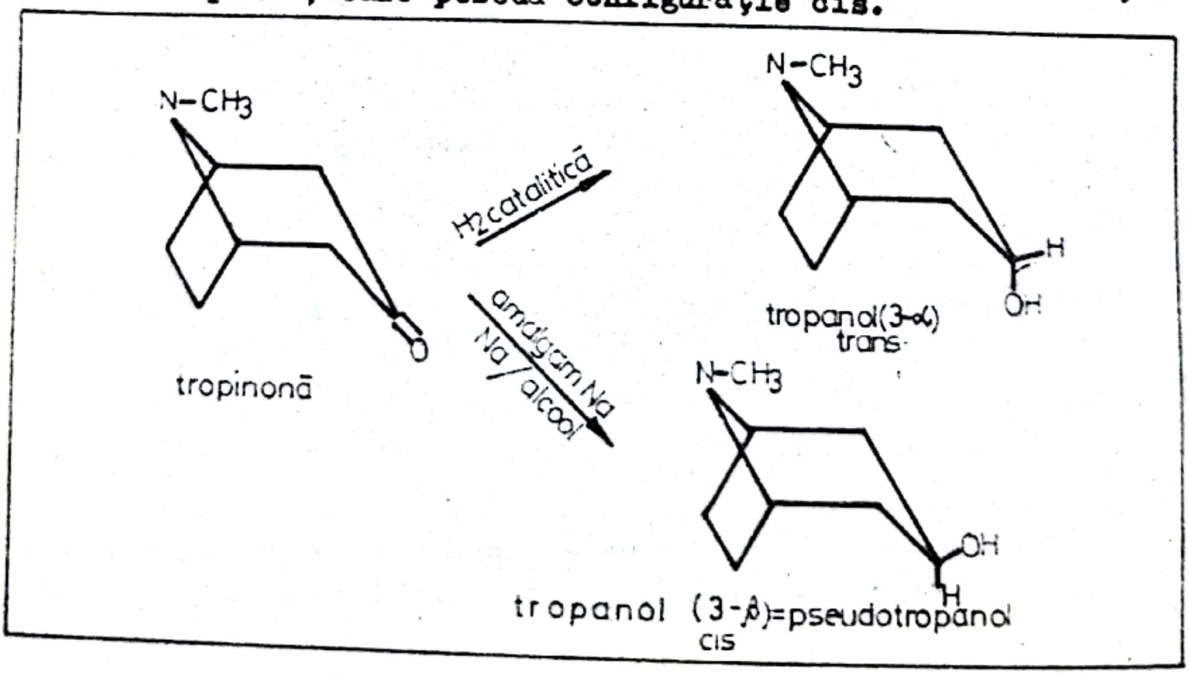
concluzia unei sudări cis a celor două cicluri.



După cum deja s-a arătat, rolul cel mai important în acţiunea farmacodinamică revine stereoizomeriei de la C 3, putînd exista doi izomeri geometrici în raport cu poziţia OH de la C 3 faţă de puntea >N–CH3.

Izomeria tropanol-pseudotropanol a fost clarificată printr-o serie de determinări chimice foarte ingenioase, cunoscîndu-se astăzi, că tropanolului îi revine configuraţia trans, iar pseudotropanolului, configuraţia cis.

Astfel, prin reducerea catalitică a tropinonei se obţine tropanolul, 3-α-hidroxi-tropanul, de configuraţie trans, pe cînd dacă reducerea se efectuează cu sodiu sau amalgam de sodiu, în mediu de alcool, se obţine pseudotropanolul, izomerul 3-β-hidroxi-tropan , care posedă configuraţie cis.

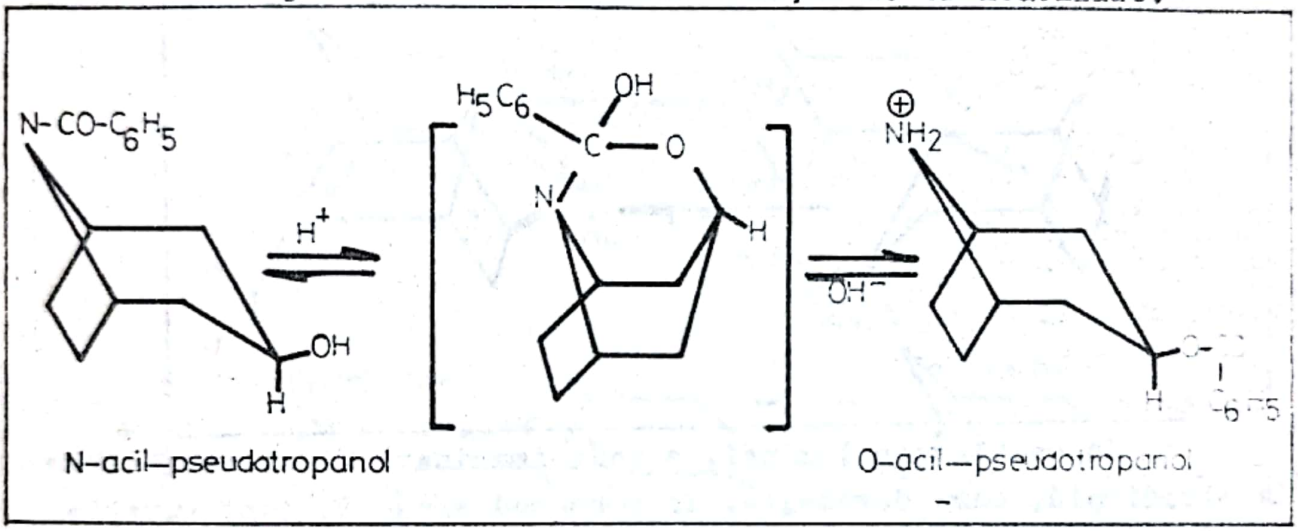


Tropanolul a cărui configuraţie sterică este considerată în poziţia trans, imprimă acţiunea spasmolitică şi midriatică, pe cînd pseudotropanolul determină acţiune anestezic locală.

Din punct de vedere termodinamic, pseudotropanolul este mai stabil.

Importanţa acestor relaţii, structură-acţiune farmacodinamică, va fi evidenţiată cu ocazia studiului alcaloizilor al căror nucleu de bază este constituit din una din cele două combinaţii.

Dovedirea poziţiei 3-β a grupării OH la pseudotropanol s-a realizat prin intermediul unei reacţii de transacilare.



Plecînd de la derivatul N-acilat al pseudotropanolului, se poate obţine, prin menţinere în soluţie acidă, derivatul O-acilat, reacţia fiind reversibilă în mediu alcalin.

Nu acelaşi lucru se întîmplă pentru N-acilderivatul tropanolului, a cărei dispoziţie mai îndepărtată, în spaţiu, nu permite realizarea transacilării.

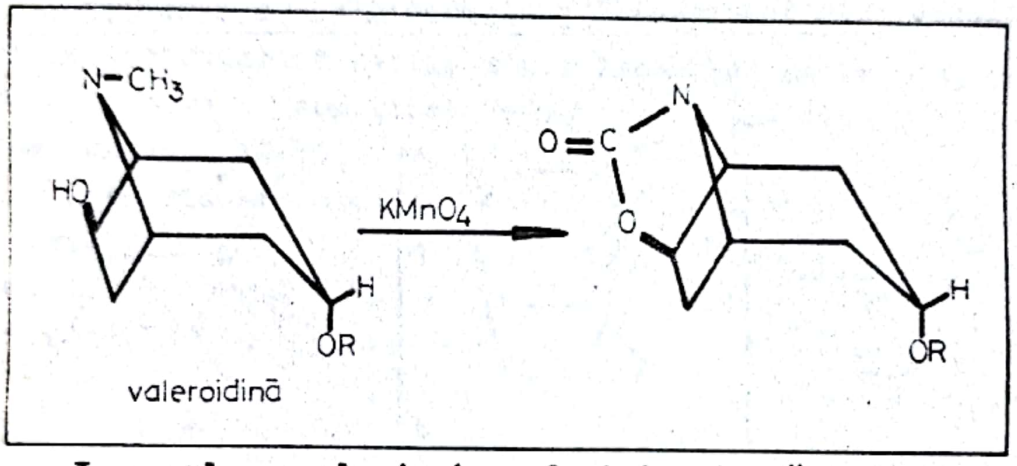
Explicaţia ar fi următoarea: dacă se presupune pentru ciclul piperidinic forma scaun, doar N-benzoil-pseudotropanolul va putea prezenta o migrare a radicalului acil de la N la O, cu formarea O-benzoil-pseudotropanolului, datorită faptului, că prin existenţa OH în poziţia cis (3-β), de aceeaşi parte cu puntea N-metilică, se poate forma un intermediar, instabil.

In ceea ce priveşte izomeria scopolamină-valeroidină, a-

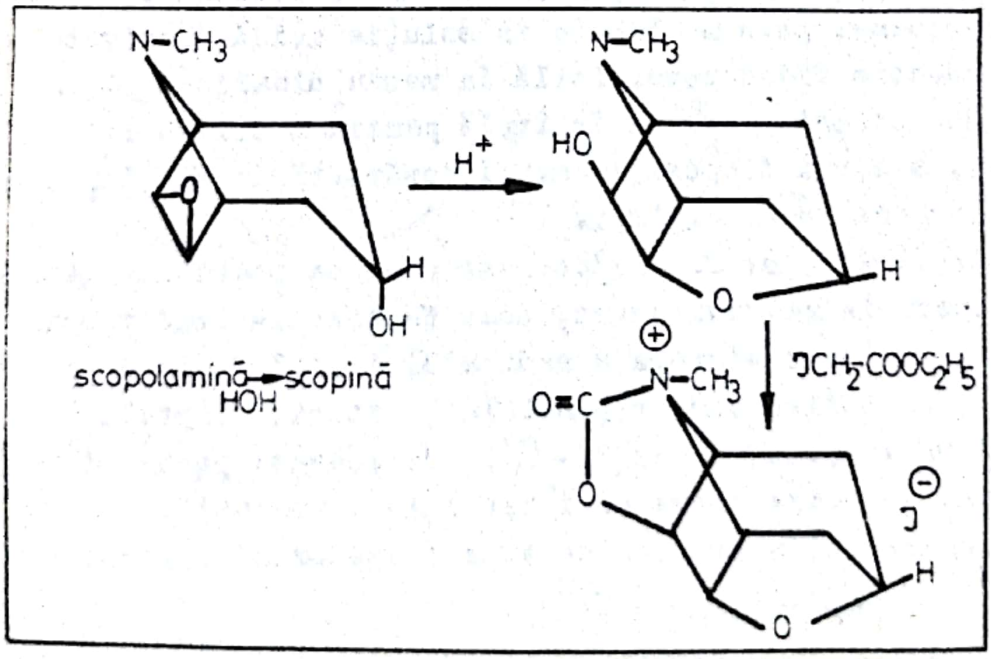
ceasta a fost stabilită în modul următor.

Apartenenţa celor doi alcaloizi la structura de bază tropanol (3-α) a fost stabilită datorită imposibilităţii de migrare a radicalului acil, de la puntea de azot la O din poziţia 3. Odată lămurită această problemă, rămînea de clarificat configuraţia OH din poziţia 6 la valeroidină, respectiv, a punţii epoxidice din scopolamină.

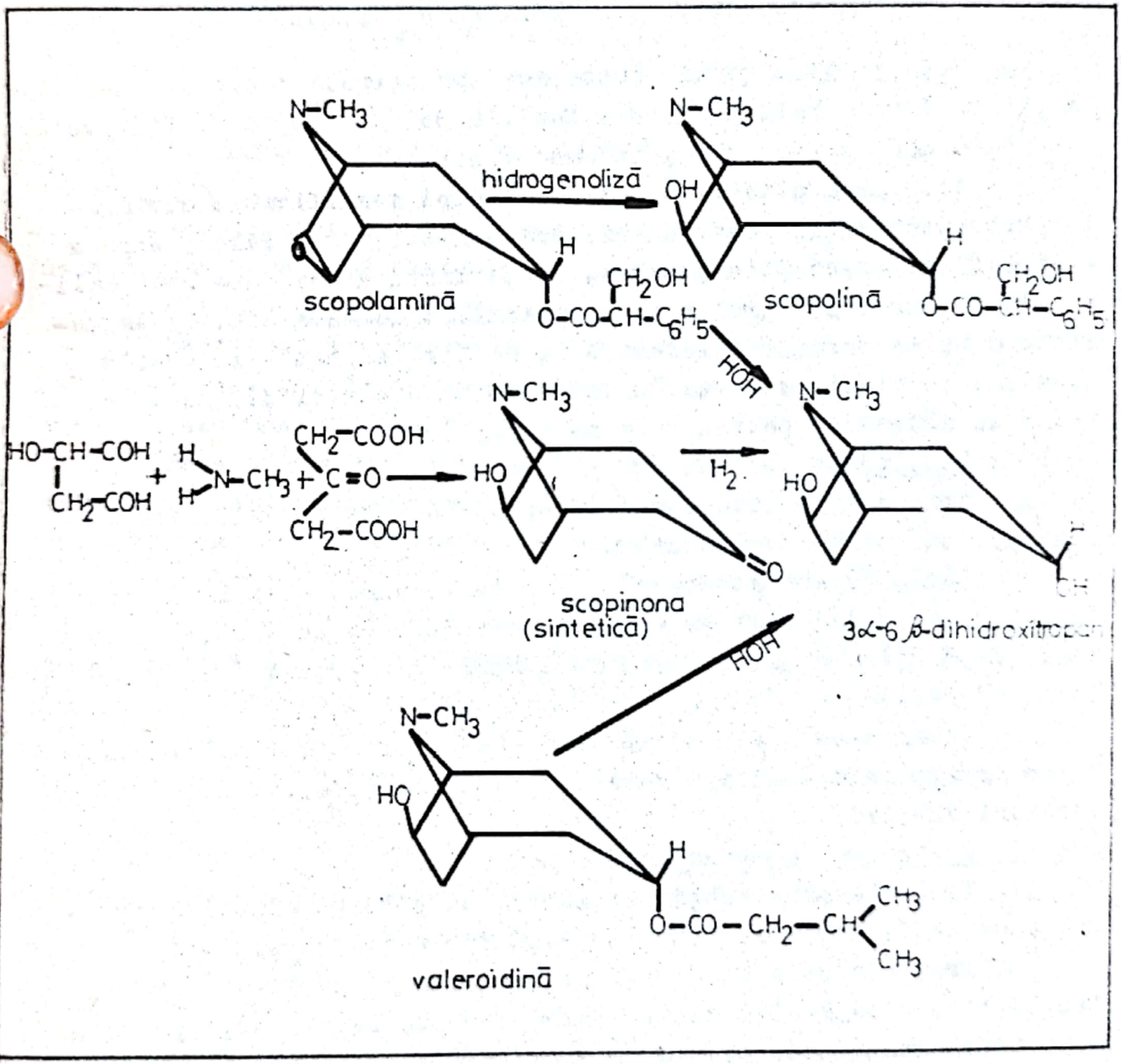
In acest scop, valeroidina a fost oxidată în prezenţa $KMnO_4$, cînd ia naştere un compus ce dovedeşte poziţia (6-β) a Oh din valeroidină.



In cazul scopolaminei, a fost imaginată de asemeni o reacţie simplă, care dovedeşte, într-un mod elegant, configuraţia (6-β) a OH.



In cele din urmă, prin metoda degradării și sintezei s-a dovedit încă o dată, că atît gruparea OH a valeroidinei, cît și puntea epoxi la scopolamină se află în același plan, deoarece altfel nu ar fi posibilă nici legarea sub formă de ester acetic a OH din poziția 6 și nici formarea punții epoxidice între carbonii 3 și 7.



Produse ce conţin alcaloizi cu nucleu tropanic.

FOLIUM ET RADIX BELLADONNAE

Belladonnae folium, Belladonnae radix

Reprezintă organele subterane sau aeriene recoltate de la planta Atropa belladonna din familia Solanaceae, denumită popular mătrăgună, doamnă mare, cireaşa lupului.

Denumirea plantei a fost dată după semnificaţia cuvintelor "Atropos", zeiţa destinului, una din cele trei Parce, spre a exemplifica toxicitatea plantei, zeiţa fiind aceea care avea calitatea să întrerupă firul vieţii oamenilor. De asemenea, de la cuvintele bella donna, ca referire la utilizarea dată de femeile spaniole şi italiene ce-şi puneau în ochi picături din sucul plantelor de mătrăgună pentru a le mări pupilele.

Recoltarea.

Frunzele se recoltează începînd înainte de înflorire şi continuă tot timpul înfloririi.

Rădăcina se recoltează în schimb toamna, pînă la primul îngheţ, urmînd regulile generale de recoltare a organelor subterane. După spălare şi sortare, rădăcinile mai groase se despică longitudinal.

Uscarea este efectuată la 50-60°C, de preferinţă în uscătoare artificiale, cît mai repede, produsul verde fiind întins în straturi subţiri.

Caractere macroscopice.

Frunzele sînt subţiri, glabre, cu o formă eliptică sau oval acuminată, marginea este întreagă iar nervaţia penată.

Frunzele cele mai lungi pot să ajungă pînă la 10-15 cm, iar lăţimea este de 5-8 cm. Culoarea frunzei uscate este pe faţa superioară verde net, cu o nuanţă mai deschisă pe cea inferioară.

Scanned with OKEN Scanner

Frunzele de Atropa belladonna pot fi impurificate cu cele de Scopolia carniolica, cu care seamănă foarte mult, dar de care se deosebesc, cel puţin în stare proaspătă, numai prin existenţa mucronului de la capătul anterior al frunzei de Scopolia.

Rădăcina se prezintă, în schimb, sub formă de fragmente întregi sau tăiate longitudinal, striate mai mult sau mai puţin vizibil în lung, dar cu mai puţine striuri transversale.

Se observă uneori şi cicatrici.

Ruptura este pulverulentă, nefibroasă. Fragmentele pot fi lungi pînă la 20 cm şi groase de 7-12 mm.

Culoarea lor este brun deschis la exterior, albicioasă la interior.

Ambele produse au un gust amar şi un miros slab în stare uscată, dar care după umectare cu hidroxid de sodiu devine viros.

Caractere microscopice.

Secţiunea transversală în frunză prezintă o structură heterogen asimetrică, cu un fascicol libero-lemnos în dreptul nervurii mediane, bicolateral.

Pe epiderme, în special cea inferioară, sînt prezenţi rari peri glandulari mono şi pluricelulari. In pulbere sînt caracteristice deci celulele epidermice, sinuate, cu o cuticulă fin pliată, striurile fiind paralele cu axa mare a celulei.

Secţiunea prin rădăcină prezintă o structură tipic secundară, cu un suber redus, o scoarţă de asemeni redusă şi o zonă de lemn ce ocupă cea mai mare parte a secţiunii. Vasele de lemn secundar sînt împrăştiate neuniform, iar la baza unor grupuri de vase, plasate mai în profunzime, se află o aglomerare de cîteva celule de liber intern.

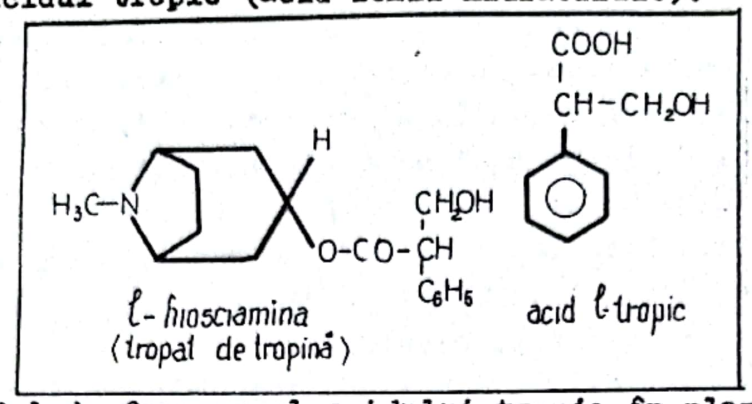
La ambele produse, în parenchimul fundamental ca şi în multe fragmente din pulberi se întîlnesc, ca elemente caracterizante, celule cu nisip oxalic.

Compoziţia chimică.

Principiile active ale celor două produse sînt alcaloizii cu nucleu tropanic, alcaloidul principal fiind L-hiosciamina.

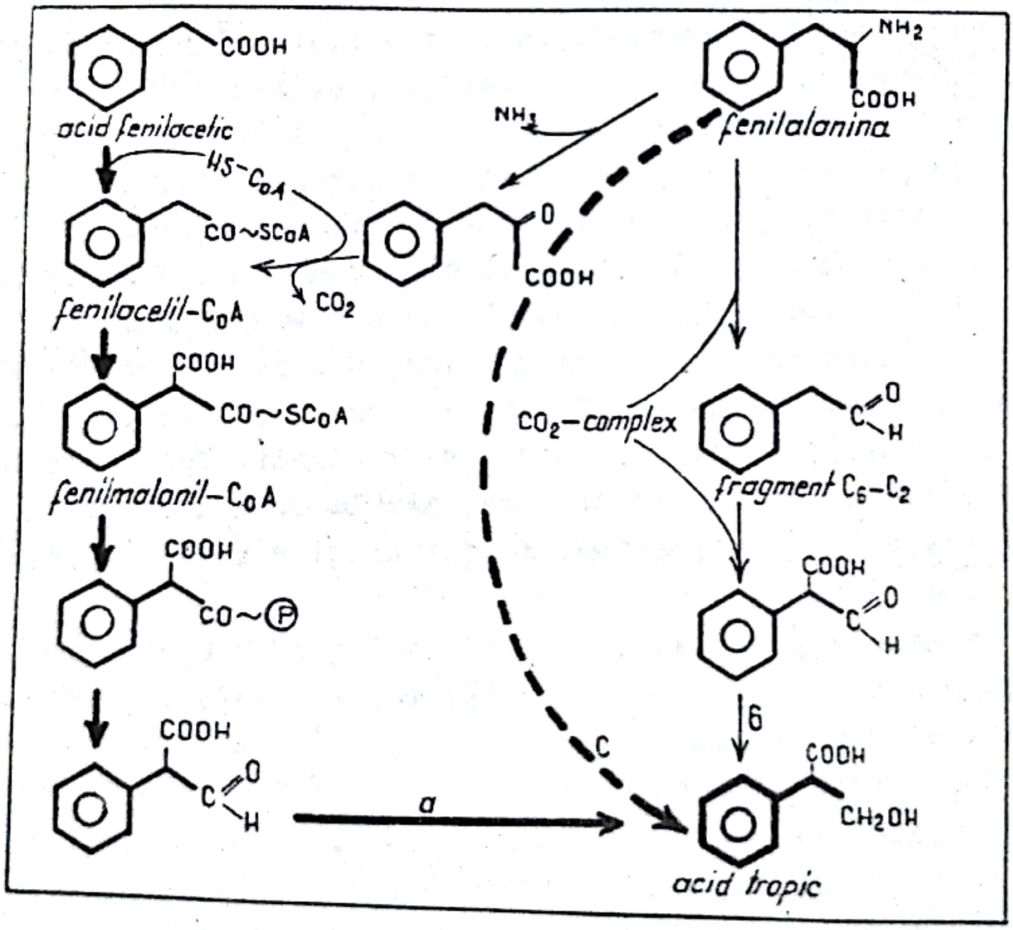
Hiosciamina este esterul tropinei sau 3-α-hidroxitropa-

nului cu acidul tropic (acid fenil-hidracrilic).



Modul de formare al acidului tropic în plantă, n-a fost încă complet elucidat. Cercetări efectuate însă cu substanţe ^{14}C marcate, au demonstrat că atît fenilalanina cît şi acidul fenilacetic, constituie precursori în biogeneza acidului tropic.

Astăzi se admite, că ar exista mai multe căi de formare, redate în următoarea schemă.

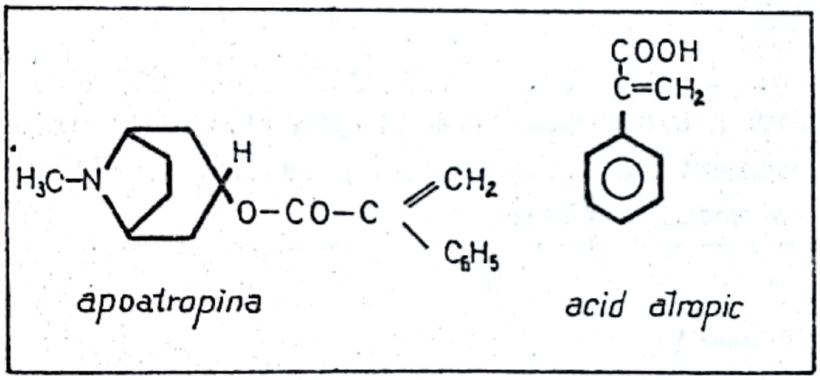


Activitatea optică a hiosciaminei este dată de acidul L-tropic, pentru că deşi cei doi atomi de carbon vecini azotului, din nucleul tropanic, sînt optic activi, ei deviază planul luminii polarizate cu unghiuri de valori egale şi opuse ca sens de rotaţie.

In timpul extracţiei alcaloizilor din materialul vegetal, datorită acţiunii alcaliilor, acidul L-tropic se racemizează la acidul D,L-tropic.

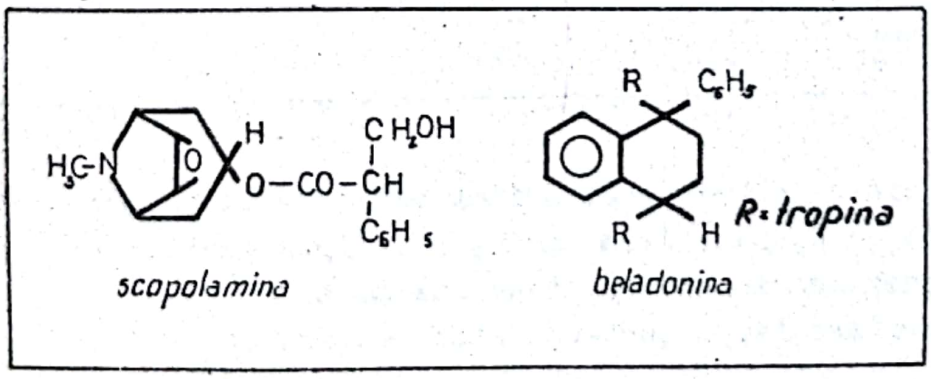
In felul acesta, produsul alcaloidic obţinut în final este optic inactiv şi poartă denumirea de atropină, care este, în fond, D,L-hiosciamina.

La operaţia de dozare a alcaloizilor din frunza sau rădăcina de mătrăgună, se întîmplă deseori ca acidul tropic să sufere o reacţie de deshidratare, trecînd în felul acesta în acid fenilacrilic, numit şi acid atropic. La rîndul său, atropina trece într-un alcaloid mai sărac cu o moleculă de apă, numit apoatropină.



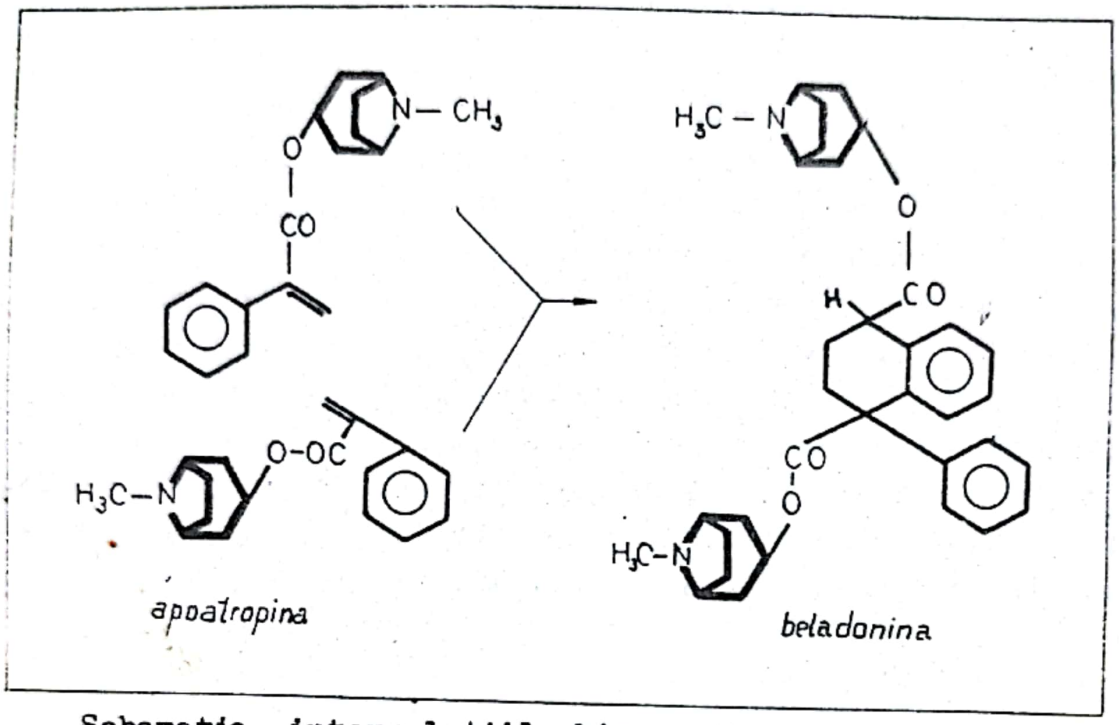
apoatropina — acid atropic

In cantităţi foarte mici, uneori sub formă de urme, în cele două produse se mai găsesc şi alţi alcaloizi ca scopolamina, beladonina şi belaradina.

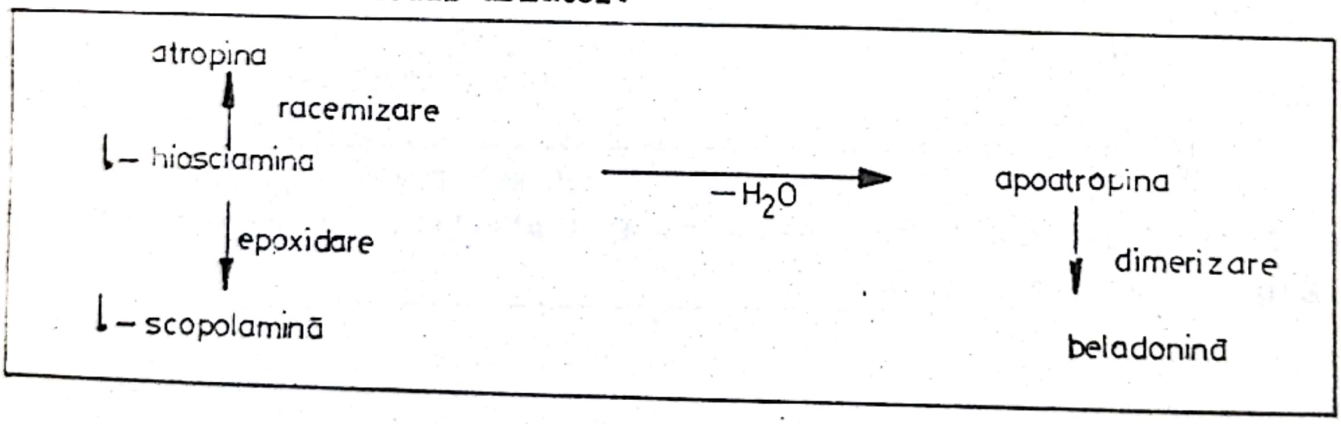


scopolamina — beladonina

Din punct de vedere al formării beladoninei, în plantă, aceasta ia naştere din două molecule de apoatropină, conform reacţiei:



Schematic, interrelaţiile biogenetice existente între alcaloizii L-hiosciamină, atropină, scopolamină şi beladonină, pot fi ilustrate în modul următor:



Inaintea celui de al doilea război mondial, un preparat utilizat de un cioban, Ivan Raeff, din Sipca (Bulgaria), în tratamentul parkinsonismului postencefalic, a făcut furori.

Parkinsonismul postencefalic reprezintă urmările unei vi-

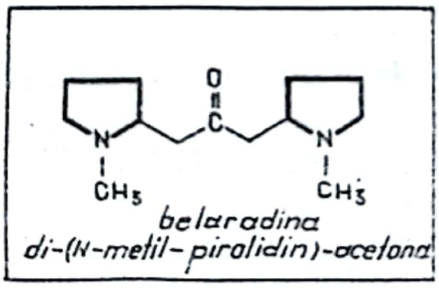
roze asupra sistemului nervos central, care se manifestă prin tremor, colici, mers aplecat în faţă, faţa ca o mască.

Reţeta extractului, folosit în celebra cură bulgărească, s-a dovedit a fi, în urma analizei, un macerat din Radix Belladonnae în vin alb.

In urma unor cercetări intense, în anul 1940, din rădăcinile de mătrăgună provenite din Bulgaria a putut fi izolat un alcaloid, belaradina, căruia i se datora acţiunea majoră în parkinsonismul postencefalic.

Mult timp, s-a crezut că acest alcaloid este caracteristic doar drogului provenit din Bulgaria, dar în 1954 Steinegger şi Phokas dovedesc că belaradina este identică cu cuschigrina, alcaloid cunoscut de mult timp şi izolat din rădăcinile de Belladonna de cele mai diverse proveniențe.

Totodată, aceste cercetări, au dus la elucidarea unor probleme importante de biogeneză; se credea pînă atunci, că atît în frunze cît şi în rădăcini există aceiaşi alcaloizi, sediul sintezei lor găsindu-se la nivelul frunzei.

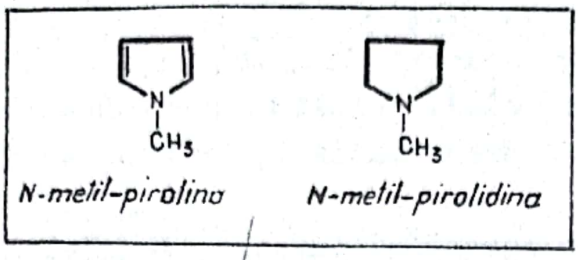


belaradina
di-(N-metil-pirolidin)-acetona

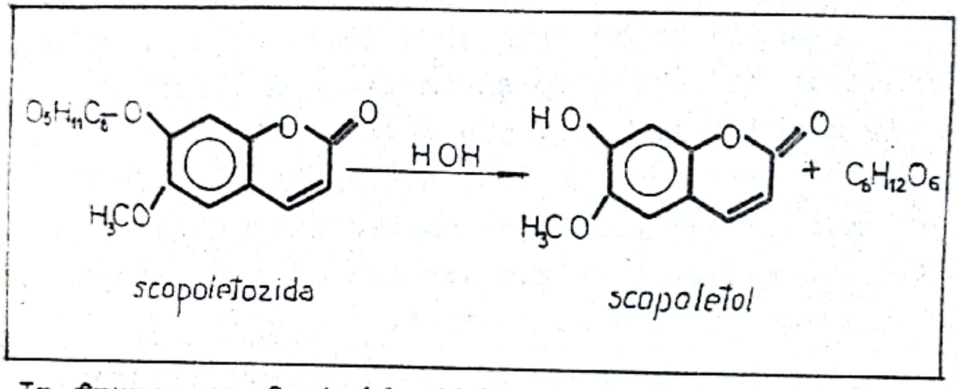
Observîndu-se însă, că numai în rădăcini apar alcaloizi secundari, aceasta a dus la inversarea teoriei locului de formare a principiilor active, căutîndu-se şi găsindu-se dovezi în acest sens.

In frunze şi rădăcină se mai găsesc şi baze pirolice şi pirolidinice volatile, de care trebuie să se ţină seama la dozarea alcaloizilor în produsul vegetal.

Scanned with OKEN Scanner



Altădată, era folosită ca element de diagnostic, pentru rădăcina de Belladonna, prezența cumarinelor care emană o fluorescență albastră-violacee în lumină Wood. Aceste cumarine, care între timp au fost identificate în numeroase produse vegetale, sînt scopoletozida și agliconul său, scopoletolul.



In frunze au fost identificate un mare număr de flavonozide, care au fost notate cu litere astfel:

A = cvercetol-3-ramnoglicozid-7-galactozida,
B = kemferol-3-ramnogalactozid-7-glucozida,
C = structură neclarificată,
D = rutozid,
E = kemferol-3-ramnogalactozida,
F = structură neclarificată.

Reacții de identificare.

Farmacopeea indică drept caracteristică reacția Vitali care constă, pentru ambele produse, în extracția alcaloizilor în solvent nepolar, evaporarea solventului, tratarea cu cîteva picături de acid azotic fumans și evaporarea la rece. Se formează o colorație galben portocalie. La adăugarea unei soluții alcoolice de hidroxid de potasiu și continuarea evaporării la rece apare o colo-

raţie violetă, care poate fi supusă şi colorimetrării.

Localizarea.

Cu cloroiodură de zinc şi acid iodhidric se produce o precipitare a alcaloizilor în ţesutul lacunar, în celulele palisadice, în nervuri şi în capetele perilor glandulari.

Dozarea.

Farmacopeea prevede o metodă de dozare a alcaloizilor totali, exprimaţi în hiosciamină, la monografia pentru Folium Belladonnae.

Conform acestei metode alcaloizii se extrag, din materialul vegetal umectat cu amoniac, cu ajutorul eterului. Reziduul alcaloidic, obţinut după îndepărtarea solventului, se titrează imediat cu NaOH soluţie 0,02 N, după adăugarea unui volum cunoscut de soluţie 0,02 N H_2SO_4.

Conform prevederilor farmacopeei, frunzele trebuie să conţină minimum 0,3% alcaloizi totali, exprimaţi în hiosciamină, pe cînd rădăcina, minimum 0,45%.

Pînă nu de mult, cea mai estimată rădăcină de mătrăgună pe piaţa comercială europeană, era cea din Bulgaria ce conţinea pînă la 1% alcaloizi totali.

Lucrările de cartare a plantelor medicinale din flora spontană a ţării noastre, întreprinse de cercetătorii Institutului pentru controlul de stat al medicamentelor şi cercetări farmaceutice, au pus în evidenţă, în Bucovina, bazine de Atropa belladonna cu un conţinut de alcaloizi în rădăcină ce ating valori în jur de 1%.

Se cunosc, în afara metodei de dozare descrise, şi procedee de dozare colorimetrice, cum ar fi metoda bazată pe reacţia Vitali. Soluţia de alcaloizi în piridină se fotometrează la 560 nm.

Reziduul alcaloidic poate fi adus în soluţie sulfurică, cînd, prin tratare cu reineckat de amoniu conduce la formarea reineckaţilor alcaloizilor respectivi. Aceştia, dizolvaţi în acetonă, dau o soluţie colorată care se fotometrează la 530 nm (metoda Colby şi Beal).

Scanned with OKEN Scanner

Prepararea alcaloizilor din grupul atropinei.

Atropina ca şi alcaloizii totali din rădăcina şi frunzele de Belladonna au o largă întrebuinţare în terapeutică. Datorită acestui fapt există metode diverse pentru obţinerea acestora pe cale industrială. Majoritatea proceselor tehnologice sînt variante a două metode de bază pe care le vom expune, în principiu, mai jos:

1. procedeul Procter. Materia primă pulverizată se macerează cu lapte de var în prezenţa alcoolului, care va favoriza dizolvarea alcaloizilor deplasaţi sub formă de baze alcaloidice. Peste produsul de macerare se adaugă apoi acid sulfuric care va transforma alcaloizii în sulfaţi, precipitînd totodată sulfatul de calciu. Sărurile de alcaloizi sînt şi ele solubile în alcool astfel că prin filtrarea maceratului se obţine soluţia alcoolică a acestora. Se distilă alcoolul, se diluează restul cu apă şi se agită lichidul apos cu cloroform care va îndepărta grăsimile şi rezinele. Se decantă soluţia apoasă de săruri sulfurice, se agită cu o cantitate determinată stoechiometric de soluţie de hidroxid de sodiu şi se extrage cu cloroform. Prin decantarea şi distilarea soluţiei cloroformice se obţin alcaloizii bază care se supun purificării.

2. procedeul Schmidt. Pulberea vegetală supusă prelucrării se extrage cu alcool în prezenţa acidului tartric. Se strecoară, se presează şi lichidul rezultat se agită cu eter pentru delipidare şi îndepărtarea pigmenţilor. Se obţine o soluţie hidroalcoolică ce constituie tartraţii de alcaloizi. Se precipită alcaloizii bază cu ajutorul carbonatului de sodiu, se spală cu apă şi se recristalizează din alcool.

Prin ambele metode se obţine totalul alcaloidic din materia primă prelucrată.

Acţiune şi întrebuinţări.

Acţiunea farmacodinamică a produselor se datoreşte atropinei, care acţionînd asupra sistemului nervos parasimpatic blochează efectele colinergice postganglionare. Este deci un simpaticolitic şi anticolinergic.

Scanned with OKEN Scanner

Produce relaxarea muşchilor netezi, fiind prin aceasta antispastic. Datorită acestor efecte se administrează pentru calmarea durerilor din cavitatea abdominală. La tratamentele pe bază de produse de beladonă, se produce o uscare a mucoaselor datorită, de asemenea, acţiunii atropinei. Dilată pupila (acţiune midriatică) pentru care calitate atropina este utilizată în oftalmologie.

Datorită proprietăţilor antispastice se administrează în colici provocate de calculi biliari, în colica ureterelor şi în spasmele bronhice.

Se prescrie în astmul bronhic, sub forma unor spray-uri sau fumigaţii , precum şi în asociere cu frunze de Datura şi Hyoscyamus în ţigări antiastmatice. Tot pentru proprietăţile antispatice, calmante, se indică sub forma extractului total la tratarea copiilor care, în urma unor spasme ale vezicii urinare, suferă de enurezis. De asemeni, datorită inhibării diverselor secreţii, se administrează în boli date de hipersecreţia gastrică precum şi în TBC-ul pulmonar pentru scăderea transpiraţiei.

Dezavantajele administrării preparatelor din Folium Belladonnae şi Radix Belladonnae se materializează în midriază (dacă nu este dorită), mărirea frecvenţei cardiace, uscăciunea gurii, iar pe piele, paralizia parţială a terminaţiilor nervoase.

Din această ultimă cauză, Extractum Belladonnae se asociază în supozitoare şi unguente antihemoroidale.

Ca şi scopolamina, extractul de beladonă se utilizează ca profilactic în rău de mare, de maşină şi altitudine.

Apoatropina, se formează la extracţia atropinei. Fiind mult mai toxică decît atropina, acesteia trebuie să i se determine conţinutul în apoatropină, care poate ajunge pînă la o concentraţie de 5-7%.

Beladonina, ca substanţă pură, e folosită ca spasmolitic şi analgezic.

In timp ce atropina acţionează în doze mai mari ca excitant, scopolamina în doze mici este un inhibant. Această calitate a dus şi duce la utilizarea inadmisibilă a scopolaminei în scopul aşa numitei "spălări a creierului".

Produsele vegetale se administrează sub formă de pulbere,

Scanned with OKEN Scanner

tinctură, extract moale şi uscat.

Alcaloizii totali, extraşi din frunză sau rădăcină, intră în compoziţia produselor Bergonal, Foladon, Fobenal.

Sulfatul de atropină îl găsim în compoziţia produsului Lizadon şi sub formă de soluţii injectabile de substanţă pură.

In unele ţări, alături de produsele Radix şi Folium se mai utilizează şi Herba Belladonnae, produs alcătuit din ramurile ce au o grosime pînă la 5 mm şi sînt acoperite de cît mai multe frunze.

RHIZOMA SCOPOLIAE
Scopoliae rhizoma

Produsul este constituit din rizoamele şi rădăcinile mai groase ale plantei Scopolia carniolica, aparţinînd tot familiei Solanaceae şi denumită, în limbaj popular, mutulică.

Recoltarea.

Se recoltează organele subterane în timpul înfloririi, cînd planta se deosebeşte de Atropa belladonna, dar şi în tot timpul verii, odată cu îngălbenirea frunzelor. Se spală de pămînt, se despică în lung rizomii mai groşi şi se usucă.

Caractere macroscopice.

Se prezintă sub formă de bucăţi neregulate, de obicei curbate, cu proeminenţe şi striuri, noduri şi strangulaţii, zbîrcituri şi cicatrici circulare. După dimensiuni sînt tăiate de-a lungul şi transversal.

Sînt lungi de 3-4 cm şi groase de 1-2 cm.

Exteriorul îl au colorat în brun-cenuşiu, pe cînd la interior sînt albe sau alb-cenuşii. Gustul este iute şi neplăcut iar mirosul lipseşte.

Compoziţia chimică.

Posedă un conţinut total în alcaloizi de 0,05-0,95%, predominantă fiind atropina.

Intrebuinţări.

Nu se utilizează în farmacie. Serveşte în schimb ca mate-

Scanned with OKEN Scanner

rie primă pentru extracţia industrială a atropinei.

Impurifică de multe ori rădăcinile de beladona, din necunoaşterea plantei producătoare de către recoltatori şi care în felul acesta o confundă uşor cu mătrăguna.

Pentru extracţia scopolaminei se mai utilizează şi alte plante, cum ar fi Duboisia myoporoides, care însă, în afara acesteia, mai conţine alcaloizii: valtropină, acetiltropină, butropină, poroidină, valeroidină, noratropină, apohioscină, tropină.

FOLIUM HYOSCYAMI

Hyoscyami folium

Frunză de măselariţă.

Produs constituit din frunzele plantei Hyoscyamus niger (Solanaceae), cunoscută frecvent sub denumirea de măselariţă. A fost cunoscută de Dioscoride care a remarcat acţiunea toxică asupra porcilor, de unde a derivat şi denumirea sa ştiinţifică (hyoskyaemes însemnînd în limba greacă boala porcilor).

După unii autori, această denumire s-ar datora transformării, de către vrăjitoarea Circe, a tovarăşilor lui Ulise în porci prin administrarea unei băuturi preparate din Hyoscyamus, din Odiseea lui Homer.

Recoltarea.

In primul an de dezvoltare al plantei se recoltează numai frunzele bazilare, pe cînd în al doilea an se recoltează şi frunzele tulpinale, de o anumită dimensiune. Recoltarea are loc de regulă în timpul înfloririi. Uscarea se face în locuri separate de celelalte produse vegetale, dispuse în straturi subţiri, la temperatura de 40-50°.

Deoarece frunzele de măselariţă, în deosebi cele din primul an, din rozetele bazilare, din cauza numeroşilor peri lipicioşi cu care sînt acoperite se încarcă cu praf şi nisip, după recoltare se spală cu apă.

Caractere macroscopice.

Au o formă ovată sau eliptică, sesile şi semiamplexicaule.

Frunzele tinere şi din partea superioară a tulpinii sînt întregi, pe cînd cele de la nivelele inferioare şi mai ales cele bazilare, sînt emarginat fidate, cu 5-7 lobi.

Sînt puternic pubescente, perii glandulari fiind lipicioşi. Pot să atingă dimensiuni pînă la 25 cm lungime şi 8-10 cm lăţime.

Culoarea produsului uscat este verde închis, cu gust amar, puţin sărat şi lipsită de miros, deşi, în stare proaspătă, au un miros puternic viros.

Caractere microscopice.

Limbul prezintă un mezofil heterogen asimetric, iar în dreptul nervurii mediane fascicolul conducător este bicolateral. In preparatul superficial sau în pulbere sînt evidenţi numeroşi peri glandulari cu piciorul şi glanda pluricelulară.

Există de asemenea fragmente de ţesut clorofilian, în celulele căruia se află cristale prismatice, mari, de oxalat de calciu, caracteristice acestui produs.

Compoziţia chimică.

Principiile active, constituite din alcaloizi cu nucleu tropanic sînt, de obicei, în cantităţi foarte reduse. Totalul alcaloidic se află între 0,03-0,17%.

F.R.VIII cere un conţinut minim de 0,04% alcaloizi totali, exprimaţi în hiosciamină.

Acţiune şi întrebuinţări.

Proprietăţile farmacodinamice ale frunzelor de Hyoscyamus sînt aceleaşi ca şi ale frunzelor de mătrăgună.

Se utilizează pentru prepararea diferitelor formule de unguente antihemoroidale ca şi pentru produsul denumit Oleum Hyoscyami.

De asemeni, frunzele de măselariţă reprezintă una din componentele ţigărilor antiastmatice.

In Evul Mediu, drogurile din familia Solanaceae (Atropa belladonna, Hyoscyamus niger, Datura stramonium şi Mandragora officinalis) au jucat un rol deosebit în istoria vrăjitoarelor. Astăzi încă, unele dintre ele, se utilizează în cîteva ţări ale Americii de Sud, Africii şi în Australia ca droguri inebriante,

Scanned with OKEN Scanner

pe cînd în ţările europene ele şi-au pierdut mult din însemnătatea secolelor trecute.

Cel mai de seamă atribut al oricărei ceremonii vrăjitoreşti, era în Evul Mediu o băutură sau unsoare, preparate din extracte de Hyoscyamus, Mandragora, Datura sau Atropa.

"Uleiul verde" despre care se spune că era utilizat de preferinţă de către vrăjitoare pentru a se unge pe întregul corp, nu era altceva decît Oleum Hyoscyami. Desigur, acestuia i se mai adăugau diverse ingrediente cum ar fi insecte, broaşte, şopîrle, şerpi precum şi sînge de om, dar care, în marea lor majoritate, aveau doar importanţă simbolică.

Singură, pielea de broască rîioasă era cu adevărat activă, conţinînd halucinogenul bufotoxină, asupra căruia vom reveni la capitolul de heterozide cardiotonice.

Cititorul de astăzi al rapoartelor inchiziţiei din secolele XIV-XVI, care se referă la interogatoriile unor cunoscute vrăjitoare, întîlneşte deseori referiri la efectuarea de către vrăjitoare a unor călătorii călare pe o coadă de mătură, părăsirea încăperilor făcîndu-se prin hornul sobei. Intotdeauna, ţinta zborului vrăjitoarelor era aşa numitul sabat, care se desfăşura pe un vîrf de munte.

Vrăjitoarele susţineau că se pot transforma, după preferinţă, în diverse animale ca lupi, pisici sălbatice etc.

Toate aceste rapoarte despre viziuni şi halucinaţii sînt greu de controlat, în sensul că este dificil de explicat cît adevăr ascund în ele. E drept, astăzi stau la dispoziţia cercetătorului, nu numai drogurile utilizate în acele timpuri în ale vrăjitoriei, ci chiar şi substanţele pure, în orice cantitate, dar trebuie totodată să spunem, că numai cu mare greutate ar putea cineva să se transpună la ora actuală, din punct de vedere spiritual, în situaţia de acum cîteva secole.

Se pare că sensibilitatea organismului faţă de aceşti alcaloizi depinde de gradul de dezvoltare al creierului. Intelectul persoanei căreia i se administrează astfel de droguri joacă un rol hotărîtor, în sensul că, un om, cu cît este mai incult, cu a-

tît va avea halucinaţii mai fantastice. De asemeni, psihicul joacă şi el un rol important, viziunile şi întreaga stare halucinatorie instalîndu-se mult mai rapid la persoanele isterice.

In lucrarea sa "Mistere ale ştiinţei", Kiesewetter povesteşte despre autoexperienţe ale unor medici, care doreau să elucideze misterele băuturilor vrăjitoreşti.

Modul de administrare a fost foarte diferit, de la ingerarea unor extracte sau aplicarea de unguente obţinute după reţete vechi, date în manuale de vrăjitorie pînă la administrarea sub formă injectabilă, sau per oral, a alcaloizilor puri. Efectele, în cazul utilizării alcaloizilor puri au fost altele decît cele provocate de extractele din droguri. In orice caz, parte din cei ce s-au supus acestor experienţe, s-au crezut transformaţi în lupi, tigri sau lei, în timp ce alţii au căzut într-un somn adînc, visînd că fac călătorii cu trenuri sau vapoare rapide sau chiar cu avionul. Oarecum, aceste călătorii ar echivala cu zborul vrăjitoarelor atît de bine cunoscut, coada de mătură fiind însă înlocuită cu mijloace moderne de transport.

In urma acestor psihoze toxice, subiectul pierde capacitatea de a-şi aminti ce s-a întîmplat cu el, dar totodată, nu-şi mai poate aminti nici lucruri cunoscute de el pînă atunci.

Aceste fenomene se explică prin acţiunea farmacodinamică a alcaloizilor ce intră în compoziţia acestor droguri, scopolamina fiind principalul compus răspunzător de efectele halucinogene.

L-scopolamina face parte din clasa parasimpaticoliticelor. La injectarea unor doze de 0,5-1 mg, se observă midriază, iar secreţiile gastrice, intestinale, ale mucoasei bucale, precum şi activitatea musculară sînt mult diminuate. Motilitatea intestinală scade. Persoana de experienţă prezintă o stare de oboseală, urmată de un somn lipsit de vise. Inaintea instalării însă a acestui efect hipnotic a scopolaminei, în starea de semiveghe, apar halucinaţii diverse. Acestea depind de doza administrată şi de temperamentul respectivei persoane.

Toleranţa este, ca şi în cazul atropinei şi hiosciaminei, foarte diferită.

Scanned with OKEN Scanner

Totdeauna fenomenele toxice se manifestă prin apariţia hipertensiunii, tahicardiei, tulburărilor de vedere, uscarea pielii şi senzaţie de fierbinţeală pe piele, colici şi pierderea cunoştinţei.

Utilizarea acestor droguri precum şi credinţa în puterile lor vrăjitoreşti a fost posibilă în Evul Mediu datorită, în special, unor factori ce ţineau de condiţiile social istorice ale epocii: starea de înapoiere din punct de vedere cultural, presiunile la care erau supuşi oamenii de către inchiziţie şi care determinau anumite concepţii şi în sfîrşit, însăşi atmosfera generală de misticism proprie Evului Mediu, care era generată de biserică.

FOLIUM STRAMONII

Stramonii folium

Se înţeleg sub această denumire, frunzele recoltate de la specia Datura stramonium din familia Solanaceae, denumită popular laur sau ciumăfae. Denumirea ştiinţifică a plantei provine de la cuvîntul de origine arabă "tatara", derivat al verbului "tat", a tăia, de la faptul că fructele sale sînt foarte ţepoase, rănind mîna la atingere.

Datura este una dintre puţinele Solanaceae răspîndite în sute de specii pe întreg globul. Deoarece toate conţin alcaloizi, multe dintre ele au fost utilizate în diverse regiuni ale globului în scopul preparării unor băuturi inebriante. Astăzi încă, unele triburi din Africa utilizează în acest scop frunzele de Datura festuosa, în timp ce indigenii din Peru şi Columbia prepară din Datura sanguinea, Datura arborea sau Datura vulcanicula, o băutură denumită tonga.

In Mexic se fumează sau se mestecă frunzele de Datura tatula, frunzele de Datura meteloides şi Datura innoxia, constituind materialul vegetal din care, în America de Nord, se prepară băuturi inebriante.

Chiar dacă în trecut stupefiantul "naţional" al chinezi-

lor era opiul, iar al hinduşilor haşişul, se fumau totuşi şi frunzele de Datura (Datura ferrox în China şi Datura metel în India).

Dacă astăzi, frunzele de Datura nu mai sînt utilizate în medicina cultă decît sub forma ţigaretelor antiastmatice, în Europa Evului Mediu ele reprezentau un accesoriu preţuit al oricărei vrăjitoare.

Preoţii vechii Indii ingerau înaintea ceremoniilor o băutură preparată din frunze de Datura, în timp ce în Mexic, vracii, pentru a putea diagnostica o boală sau pentru a putea prezice viitorul, trebuiau să bea, în mod obligator, aşa numitul ceai "toloachi".

Recoltarea.

Se recoltează frunzele în timpul înfloririi, atît cele complet dezvoltate cît şi cele de talie mai mică. Toate însă se recoltează cu peţiol, deoarece acesta este mult mai bogat în principii active decît limbul.

Uscarea se face rapid şi în straturi subţiri, pentru a se evita înnegrirea.

Caractere macroscopice.

Frunzele sînt lung peţiolate, oviforme, sinuat lobate, cu lobii inegal dinţaţi. Au dimensiuni de pînă la 15 cm lungime şi 10 cm lăţime. Culoarea celor două feţe glabre este verde închis, cu nervuri proeminente, albicioase; mirosul este neplăcut, viros, iar gustul acru-amărui.

Caractere microscopice.

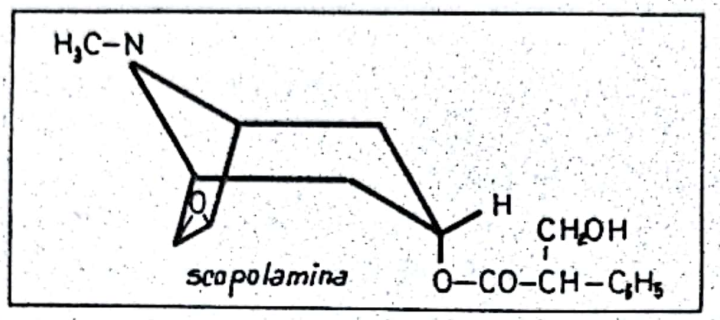
Mezofilul este heterogen asimetric, iar fascicolul libero-lemnos bicolateral. In preparatul superficial şi în pulbere se observă fragmente de ţesut clorofilian cu celule ce conţin druze de oxalat de calciu, peri tectori şi glandulari, pluricelulari, robuşti şi verucoşi, dar rari; fragmente de fascicole conducătoare.

Compoziţia chimică.

Frunzele de laur conţin în general 0,2-0,6% alcaloizi, F.R.VIII cerînd un minimum de 0,25% alcaloizi totali, exprimaţi în hiosciamină, care este şi alcaloidul predominant.

Scanned with OKEN Scanner

Totalitatea acestor alcaloizi sînt cunoscuţi sub denumirea de daturină, alcătuită în deosebi din hiosciamină şi scopolamină.



Intrebuinţări.

Frunzele sînt folosite în tratamentul căilor respiratorii, sub formă de pulbere sau ţigări antiastmatice.

Acţiunea pe care o exercită drogul asupra căilor respiratorii se datoreşte în special hiosciaminei, alcaloid ce se resoarbe foarte uşor atît prin piele cît şi prin mucoase. De asemeni, prin arderea drogului, hiosciamina trece în fum, fapt pe care se bazează prelucrarea sa sub forma ţigaretelor antiastmatice.

Intoxicaţiile produse de hiosciamină şi atropină se manifestă prin înroşirea pielii, uscarea gurii, creşterea pulsului şi midriază. Intoxicatul prezintă o stare de agitaţie puternică, iar în urma unor halucinaţii începe să vorbească cu sine însuşi. Prezintă totodată reacţii psihice anormale: începe să umble fie în patru labe, ca un animal, fie să fugă în cerc prin încăperea în care se află.

Deosebit de tipice sînt reacţiile la otrăviri în masă: dacă unul din intoxicaţi întreprinde ceva deplasat, ceilalţi îl imită. Datorită pierderii oricăror reacţii de inhibiţie, în acest stadiu al intoxicării se ajunge deseori la acţiuni pe care intoxicatul nu le-ar întreprinde în stare normală şi de care nu-şi va mai aminti ulterior.

După această perioadă de excitare se instalează un somn adînc, din care odată trezită, persoana respectivă se simte slă-

bită, indispusă şi incapabilă să gîndească logic.

Din cauza acestor efecte pe care le produce drogul descris, acesta a fost utilizat în trecut de către indienii din America de Sud în special pentru acte de răzbunare.

In acest scop, se administra victimei, prin intermediul unui aliment oarecare, aşa numitul "toloachi", de fapt o infuzie preparată din frunzele mai multor specii de Datura: D.arborea, D.discolor, D.tatula, D.innoxia şi D.meteloides. In limba aztecă, toloa înseamnă a adormi, în timp ce chi reprezintă o particulă reverenţială, ce se atribuie numelor de zei. In traducere deci, toloachi ar însemna narcotic divin.

Administrarea repetată a unei infuzii preparate din frunzele de Datura, provoacă schizofrenie. In stadiu incipient, intoxicatul cronic prezintă o stare de indiferenţă totală faţă de mediul înconjurător, midriază continuă, hiperexcitabilitate, tremorul membrelor precum şi un astm insuportabil. Totodată, bolnavul nu are stabilitate în mers. Datorită faptului că pentru societate aceşti intoxicaţi cronici sînt irecuperabili, indienii numesc aceşti bolnavi "cadavre vii", denumire ce-i caracterizează perfect.

FOLIUM COCAE

Cocae folium

Produsul este reprezentat prin frunzele care se recoltează de la arbustul Erythroxylon coca, din familia Erythroxylaceae. Planta este originară din America de Sud şi mult cultivată în Republica Shri-Lanka, Djawa şi Africa.

A fost cunoscută de mult timp de indienii incaşi care, în timpul lucrărilor de mare efort şi al marşurilor obositoare, masticau nişte boluri obţinute din pulbere de frunze de coca, în amestec cu bucăţele de var şi cenuşă de Chenopodium quinoa. Acestea înlăturau foamea şi oboseala, dar provocau totodată cocainomanie.

O veche legendă incasă povesteşte, că planta a fost adusă strămbunilor incaşi de către însuşi Manko Kapak, fiul soarelui, care a coborît pentru aceasta din apropierea lacului Titicaca,

Scanned with OKEN Scanner

pentru a aduce celui flămînd alinarea foamei, celui obosit putere fizică, iar celui trist bucurie.

In realitate şi astăzi, indienii din Peru şi Bolivia îşi înşeală mizeria fizică şi psihică masticînd frunze de coca, dar nu fac altceva prin aceasta decît să-şi accentueze starea de degradare.

Recoltarea.

Frunzele se recoltează cu 8 zile înaintea căderii lor, atunci cînd începe să se observe o uşoară îngălbenire a lor şi se sfarmă între degete.

Caractere macroscopice.

Frunzele sînt întregi, de formă oval eliptică, peţiolate, cu vîrful obtuz şi marginea întreagă. Sînt membranoase şi coriace. Nervura mediană este foarte evidentă, celelalte fiind fin anastomozate. De o parte şi de alta a nervurii mediane, pe mijlocul celor două jumătăţi ale frunzelor se pot vedea două dungi, curbate către interior, formînd un fel de fus mai evident pe faţa inferioară. Aceste dungi reprezintă cutele de îndoire ale frunzelor în faza de boboc.

După sortul comercial, care la rîndul său, este în funcţie de originea geografică, au dimensiuni diferite, în general avînd o lăţime de 2-4 cm şi 4-6 cm lungime.

Au o culoare mai verzuie la produsul mai proaspăt şi cu tente tot mai brune pe măsură ce drogul se învecheşte.

Gustul este amar, astringent, uşor anestezic, iar mirosul slab.

Se cunosc mai multe sorturi comerciale de frunze de coca:

- coca de Bolivia sau Huanaco (frunzele de dimensiunile cele mai mari);
- coca de Truxilla sau Peru (de talie mai mică);
- coca de Java (mai rară pe piaţa comerţului mondial de medicamente).

Caractere microscopice.

Intr-o secţiune transversală, în dreptul nervurii mediane se observă, pe faţa superioară, o creastă proeminentă. Mezofilul este heterogen asimetric, iar fascicolul conducător colateral.

Scanned with OKEN Scanner

In partea inferioară şi cele laterale ale fascicolului conducător, se dezvoltă un periciclu sclerificat însoţit de cristale prismatice de oxalat de calciu.

Pe epiderma inferioară se observă nişte papile provenite din modificarea celulelor epidermice.

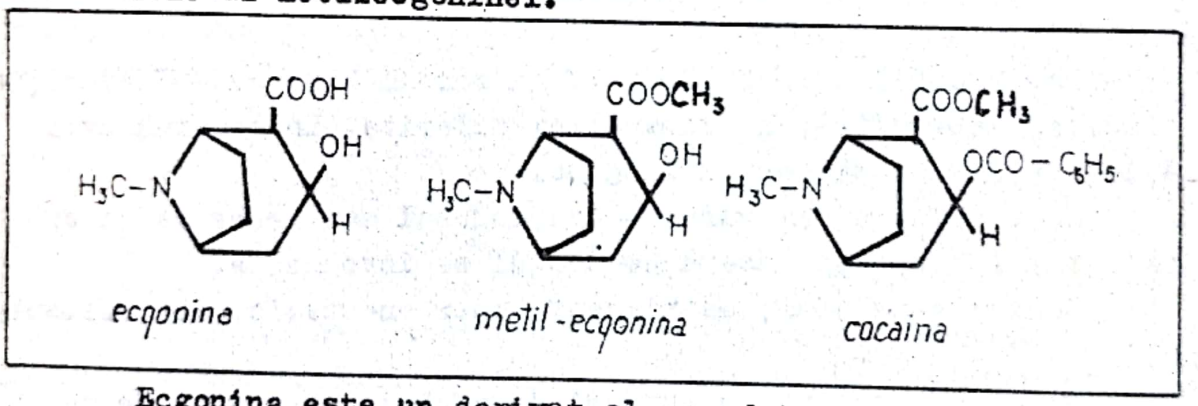
In pulberea clarificată cu cloralhidrat pot fi observate, la microscop, fragmente din toate elementele descrise mai sus. Astfel, se pot vedea fragmente de ţesut clorofilian cu epidermă cu papile şi stomate, fragmente de ţesut conducător cu teacă cristaligenă.

Compoziţia chimică.

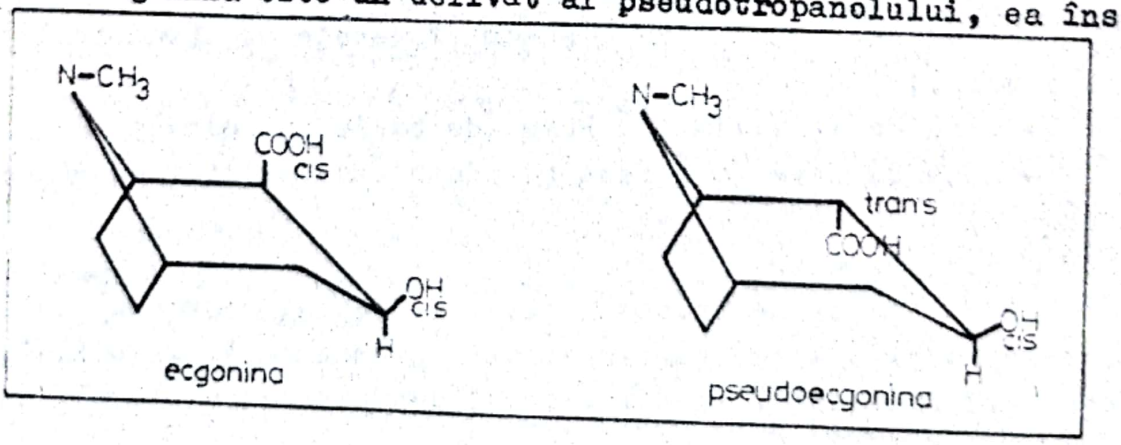
Compoziţia chimică a frunzelor de coca este foarte complexă şi a necesitat numeroase cercetări pentru elucidarea sa.

Principiile active sînt constituite din alcaloizi cu nucleu tropanic, care pot atinge valori pînă la 2% din substanţa uscată.

Alcaloidul principal este cocaina, constituită din esterul benzoic al metilecgoninei.

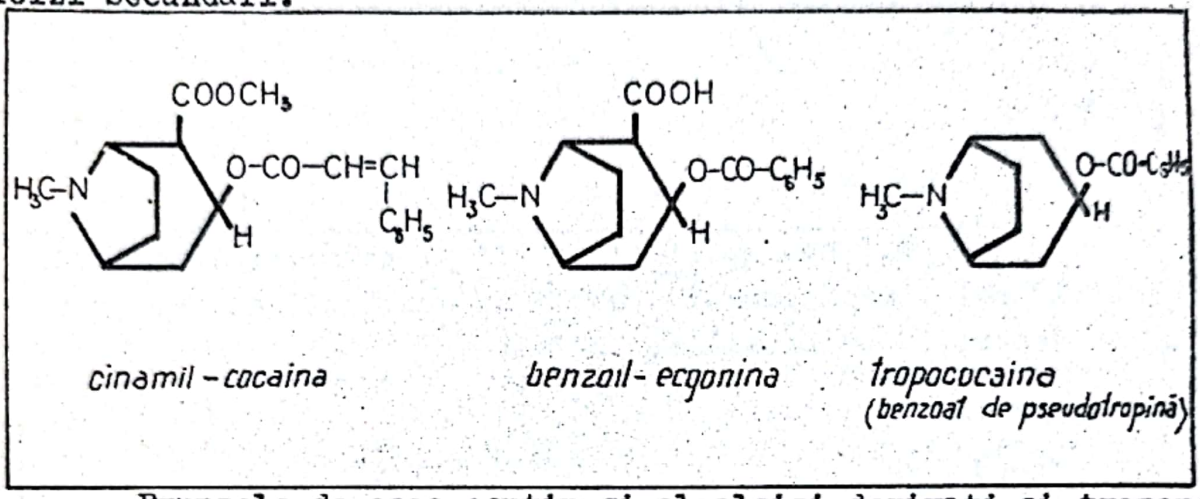


Ecgonina este un derivat al pseudotropanolului, ea însăşi



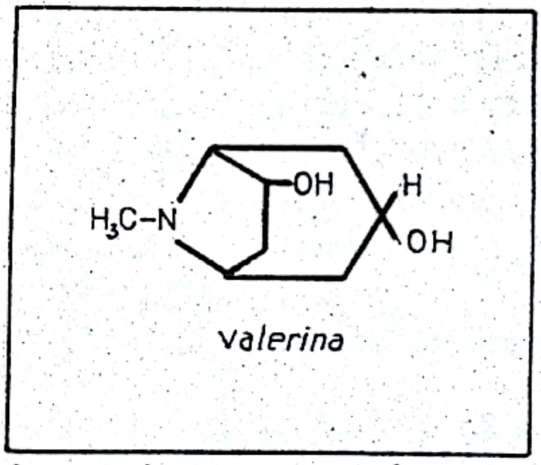
prezintă stereoizomerie după orientarea în spaţiu a funcţiei carboxil.

In afară de cocaină, în funzele de coca se mai găsesc şi alţi alcaloizi, derivaţi de pseudotropanol, socotiţi drept alcaloizi secundari.



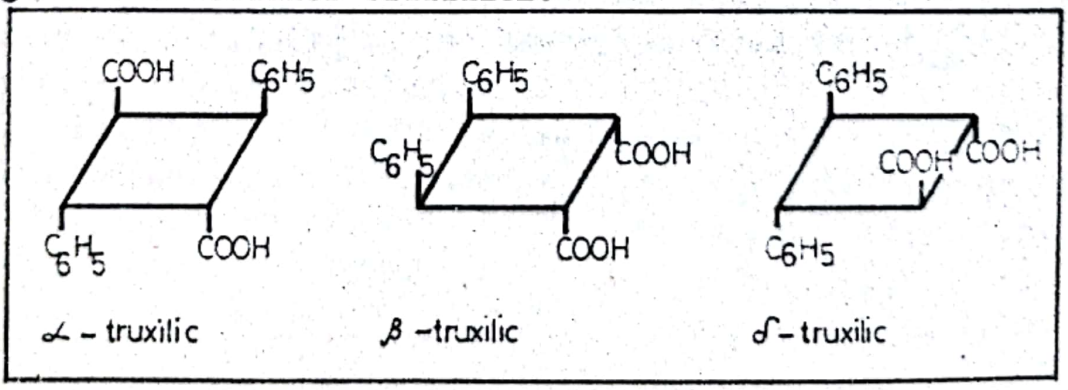
cinamil - cocaina benzoil - ecgonina tropococaina (benzoat de pseudotropină)

Frunzele de coca conţin şi alcaloizi derivaţi ai tropanolului, aşa cum este valeroidina, esterul valerinei.



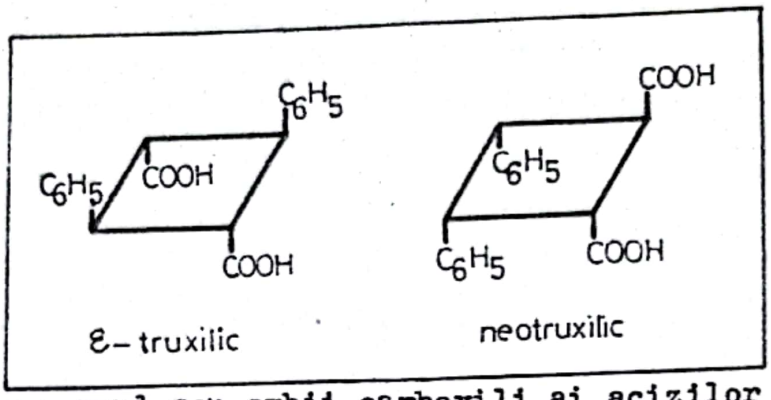
valerina

Substanţe foarte interesante sînt şi truxilinele, esteri cu ecgonina ai acizilor truxilici.

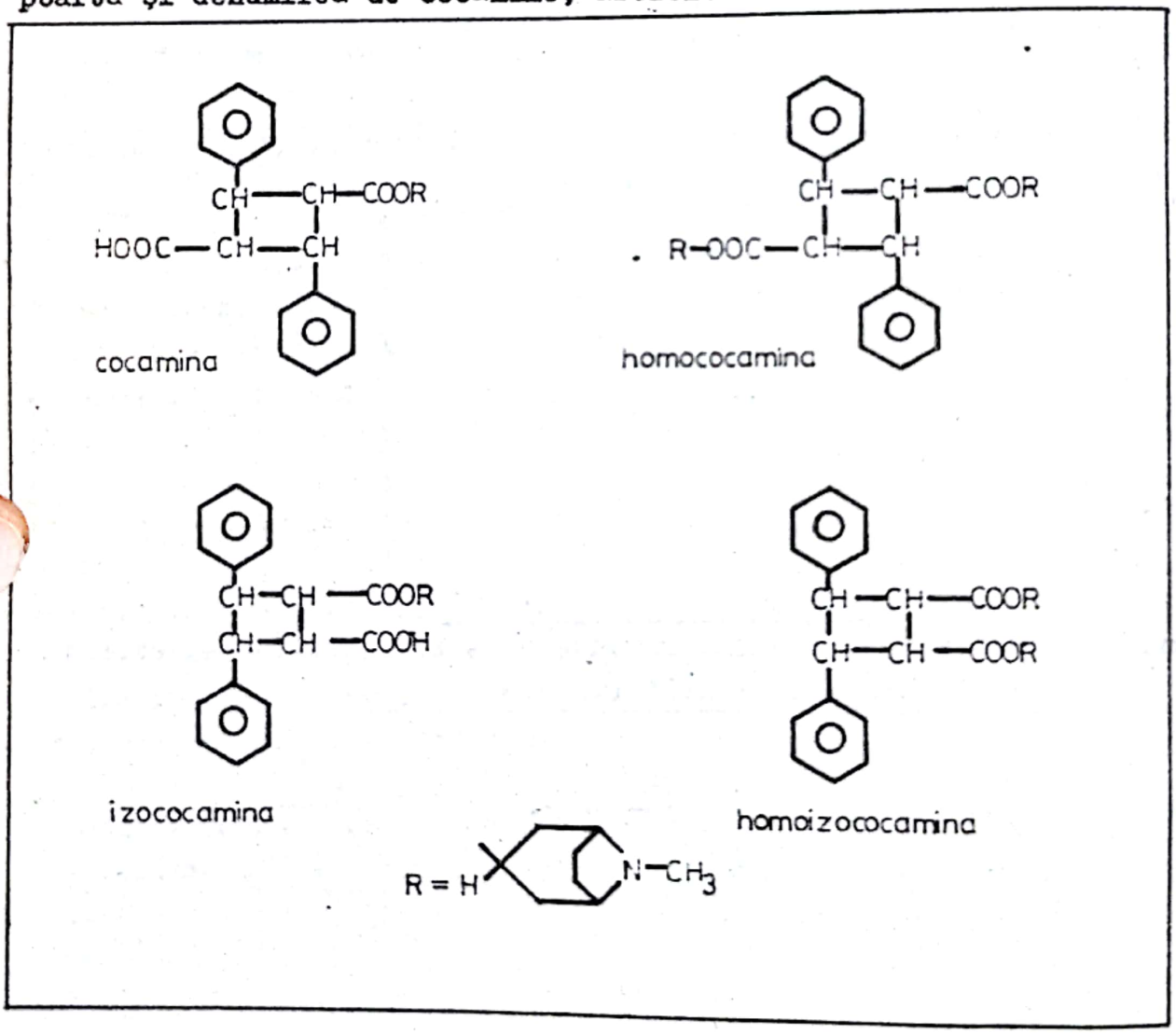


α - truxilic β - truxilic δ - truxilic

Acizii truxilici din frunzele de coca se găsesc sub forma a 5 izomeri.

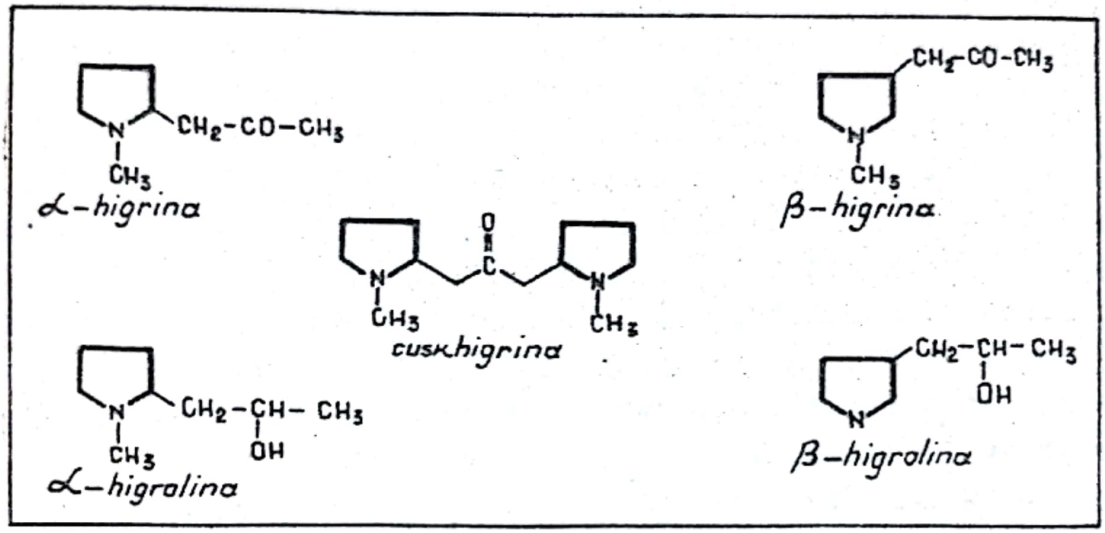


După cum unul sau ambii carboxili ai acizilor truxilici sînt esterificaţi, se formează o serie de combinaţiuni care mai poartă şi denumirea de cocamine, astfel:



Importante sînt şi bazele pirolidinice care, deşi nu posedă acţiune farmacodinamică, dau totuşi indicaţii preţioase privind căile de biogeneză ale alcaloizilor tropanici.

Printre acestea menţionăm: α-higrina, β-higrina, α-higrolina şi β-higrolina precum şi cuschigrina.



Frunzele de coca mai conţin ulei volatil, din compoziţia căruia face parte salicilatul de metil, o flavonă, cocacitrina, care este identică cu cvercitrozidul, rutozid, tanin, acid cocatanic (o catehină), acid clorogenic, esterul acidului eritrodiol-stearic (acid triterpenic) şi ceară.

Reacţii de identificare.

Cocaina este pusă în evidenţă în produsul vegetal prin reacţia Pesez.

Pulberea de frunze se extrage cu eter, în prezenţa amoniacului, se decantă extractul eteric, se agită cu talc, se filtrează şi se agită din nou cu acid clorhidric diluat. Lichidul acid decantat se alcalinizează, se extrage cu eter iar stratul eteric separat, se supune distilării.

Reziduul alcaloidic se încălzeşte cu amestec sulfonitric, se alcalinizează cu soluţie concentrată de hidroxid de sodiu şi apoi se tratează cu acetonă. Acetona se separă într-un strat supernatant de culoare violetă.

Prin tratarea unei secţiuni sau a unui microsublimat, din

pulberea de frunze, cu ameste de clorură de aur şi bromură de potasiu, se obţin cristale roşii brune, în formă de X. In secţiune acestea sînt localizate în celulele mezofilului.

Dozarea cocainei.

Se procedează pentru extracţia alcaloidului ca la metoda de identificare Pesez. Solventul etero-amoniacal extrage numai cocaina, nu şi ecgonina, benzoil-ecogonina şi cinamil-cocaina.

Reziduul alcaloidic se titrează direct cu acid sulfuric 0,01 N în prezenţa indicatorului roşu de metil.

Acţiune şi întrebuinţări.

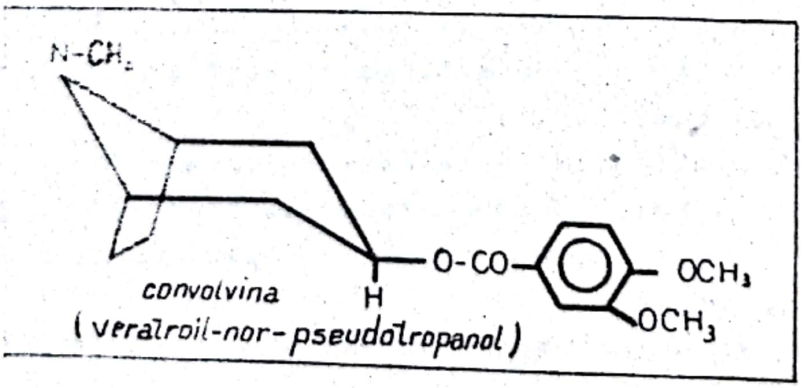
Frunzele de coca au fost utilizate din cele mai vechi timpuri pentru proprietăţile lor stimulente şi excitante.

Aceste proprietăţi se datoresc alcaloizilor derivaţi ai pseudotropanolului, excitanţi ai simpaticului şi vasoconstrictori. Sînt anestezici locali, altădată mult folosiţi sub forma a diferite preparate de cocaină.

Acţiunea farmacodinamică a acestor alcaloizi este datorită orientării sterice a oxidrilului din poziţia 3 de pe nucleul tropanic. In tropanol el imprimă proprietăţi parasimpaticolitice şi midriatice, în pseudotropanol conduce la apariţia acţiunii de stimulare a sistemului nervos simpatic şi anestezice.

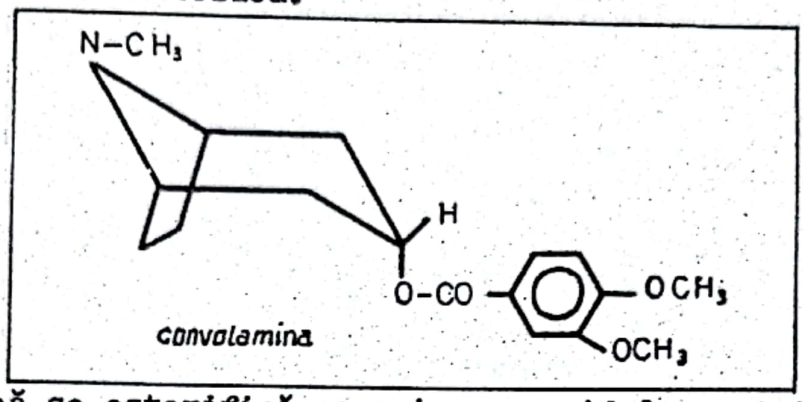
O contribuţie importantă la cunoaşterea farmacodinamiei alcaloizilor din grupul cocainei au adus-o elevii şcolii lui Orenov, care au izolat din Convolvulus pseudocantabricus patru alcaloizi: convolvina, convolamina, convolvidina şi convolvicina.

Convolvina este un derivat al pseudotropanolului, esterificat de către acidul veratric şi dotat cu acţiune anestezic locală.



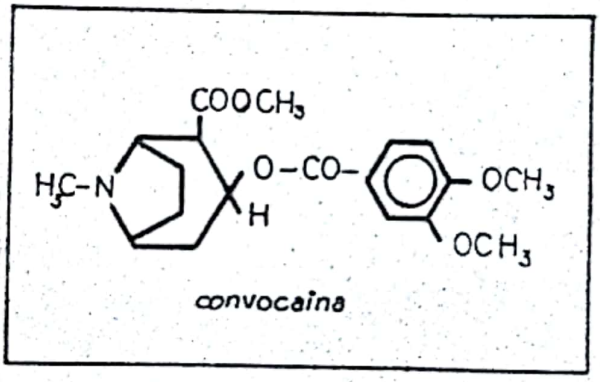
convolvina
(veratroil-nor-pseudotropanol)

In schimb convolamina care este veratroil-tropanol nu posedă acţiune anestezică.



convolamina

Dacă se esterifică ecgonina cu acidul veratric, se obţine alcaloidul de semisinteză convocaina, anestezic local mai puternic decît cocaina.



convocaina

Astăzi, frunzele de coca se utilizează în scopuri farmaceutice numai pentru extracţia ecgoninei, care se obţine prin hidroliza la care sînt supuse frunzele ca atare, deplasare cu lapte de var şi extracţie cu eter. Din ecgonina astfel preparată se obţine apoi semisintetic cocaina, prin metilare şi benzoilare.

Cocaina pură este folosită ca anestezic local pentru tratamentul căilor nazale, în stomatologie şi în oftalmologie.

Foarte rar este utilizată în chirurgie.

Administrată în doze repetate, dă obişnuinţă, doza toxică fiind foarte apropiată de cea terapeutică.

Intră de asemenea, datorită proprietăţilor sale stimulente, în compoziţia vinurilor tonice.

In farmacie se utilizează mai frecvent tinctura şi ex-

tractul.

Utilizarea cocainei este reglementată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii pentru combaterea cocainomaniei, foarte răspîndită într-o serie de ţări europene din Occident şi în America.

Producţia ilicită si traficul cu cocaină, ca stupefiant, este incomparabil mai mare decît cea destinată medicinei.

x

x x

In cele ce urmează vom descrie un număr de produse vegetale ce conţin alcaloizi derivaţi de lizină-ornitină, care au o utilizare mai redusă la ora actuală (altădată au constituit produse de bază în terapeutică) sau care sînt abia la începutul studiului lor.

FOLIUM NICOTIANAE

Nicotianae folium

Frunze de tutun.

La obţinerea acestui produs concură atît specia Nicotiana tabacum (tutunul) cît şi Nicotiana rustica (mahorca), ambele Solanaceae, originare din America tropicală şi cultivate astăzi în toată lumea.

Denumirea de Nicotiana provine de la numele lui Jean Nicot care a însămînţat, pentru prima dată, tutunul în Europa, din seminţele aduse de unul din tovarăşii lui Columb din America, călugărul Romano Pane.

Planta, dar mai ales frunzele sale, era cunoscută încă de mult timp în Europa, din 1555 de cînd călugărul franciscan André Thévet le folosise ca antinevralgic cu care fuseseră trataţi atît regele Francisc al II-lea cît şi Caterina de Medicis.

La început, folosirea frunzelor de tutun a fost oprită de către Papa, dar apoi a invadat lumea veche, sub denumirea de Herba Petum.

Scanned with OKEN Scanner

Denumirea tabacum s-ar părea că provine fie de la numele uneia din insulele Antilelor Mici, insula Tobago, fie de la cuvîntul "tabako", cuvînt prin care indienii din America Centrală înţeleg ţigările de foi.

Caractere macroscopice.

Se prezintă sub forma unor frunze ovale sau lanceolate (mai rar), cu marginea întreagă, cu vîrful obtuz, scurt peţiolate sau sesile, cu nervaţia puternic evidentă pe faţa inferioară.

Frunzele prezintă peri lipicioşi (în stare proaspătă) pe ambele feţe. In stare uscată, sînt coriace, aspre la pipăit, de culoare brun deschis.

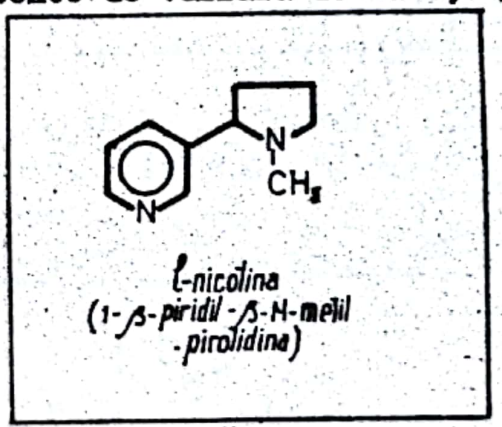
Au de regulă dimensiuni mari, pînă la 75 cm lungime, cu gust şi miros specific, plăcut, de tutun. Aceste caractere organoleptice apar ca urmare a fermentării la care sînt supuse frunzele în timpul "preparării".

Caractere microscopice.

Secţiunea transversală este tipică pentru frunzele plantelor din familia Solanaceae, cu fascicol conducător bicolateral şi cu epidermele acoperite de peri tectori şi glandulari pluricelulari.

Compoziţia chimică.

Alcaloidul principal este nicotina conţinută în produs, după varietatea de cultură a plantei producătoare şi modul de prelucrare, în procente ce variază de la 0,06% la 9%.



l-nicotina
(1-β-piridil-β-N-metil-pirolidina)

Nicotina a fost izolată, pentru prima oară, în 1828 de către doi studenţi din Heidelberg, Posselt şi Reimann.

Astăzi, planta nu mai prezintă importanţă farmaceutică,

Scanned with OKEN Scanner

cultivîndu-se însă pe scară largă, datorită utilizării frunzelor în industria tutunului şi pentru obţinerea unor insecticide cu conţinut ridicat în nicotină.

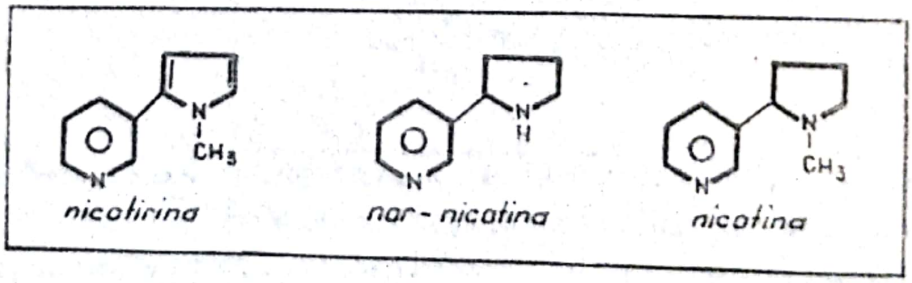
In acest scop, au fost obţinute varietăţi de Nicotiana tabacum bogate în nicotină, folosite pentru obţinerea unor insecticide, dar şi pentru extracţia acidului nicotinic necesar ca atare sau sub forma nicotinamidei. In industria ţigărilor se utilizează sorturi de tutun sărace în nicotină, dar bogate în nornicotină, care farmacologic este mult mai puţin activă.

Atît la sorturile bogate, cît şi la cele sărace în nicotină, biogeneza principiului activ are loc în rădăcină, după care acesta migrează spre frunze.

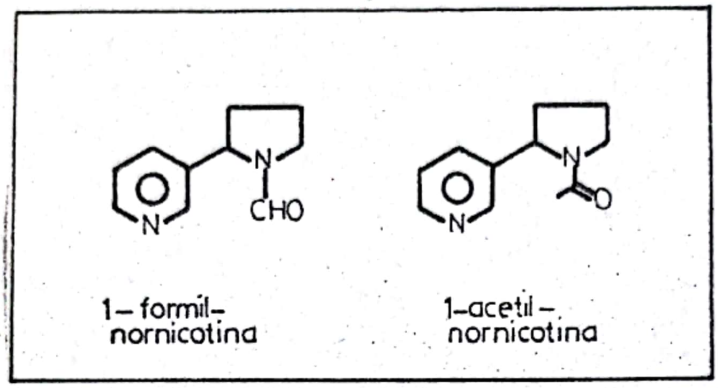
Diferenţa constă însă în faptul, că sortul ale cărui frunze sînt sărace în nicotină, posedă pe traseul rădăcină-frunze o enzimă de demetilare care determină demetilarea nicotinei la nornicotină.

Ca urmare a studiilor numeroase întreprinse asupra frunzelor de tutun, astăzi se cunosc numeroşi alcaloizi prezenţi în acest produs, care pot fi împărţiţi în patru categorii:

1. <u>alcaloizi monociclici</u> (baze volatile):
   - pirolidina,
   - N-metil-pirolidina,
   - piperidina;
2. <u>alcaloizi biciclici</u> alcătuiţi din nucleul piridinic legat de un nucleu pirolidinic:
   - L-nicotina,
   - nicotirina(pirol-nicotina),
   - D-nornicotina,
   - L-nornicotina;

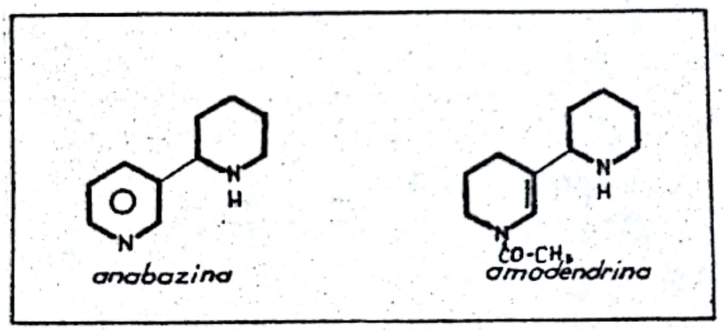


In ultimii ani au mai fost izolaţi numeroşi alţi alcaloizi, cum ar fi 1-formil-nornicotina şi 1-acetil-nornicotina.



3. <u>alcaloizi biciclici</u> alcătuiţi din nucleul piridinic legat de un nucleu piperidinic sau piridinic:

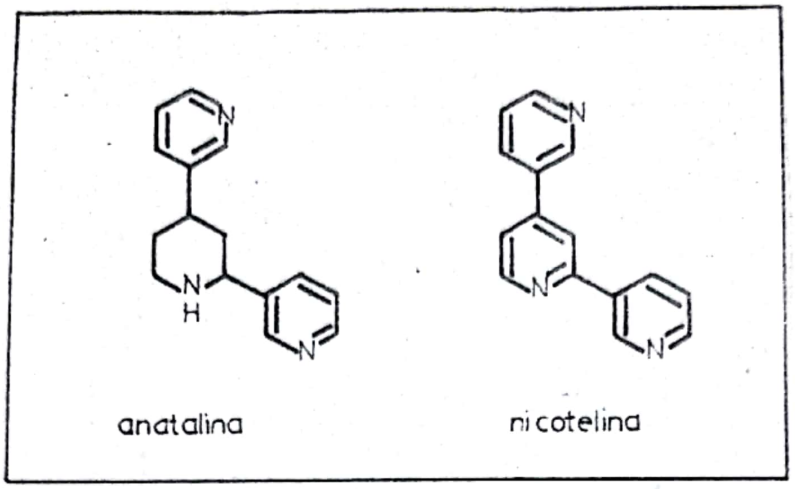
- anabazina,
- N-metil-anabazina,
- anatabina,
- N-metil-anatabina.



Amodendrina este unul din foarte puţinii alcaloizi naturali acetilaţi direct la azotul heterociclic şi face parte din această ultimă grupă de alcaloizi.

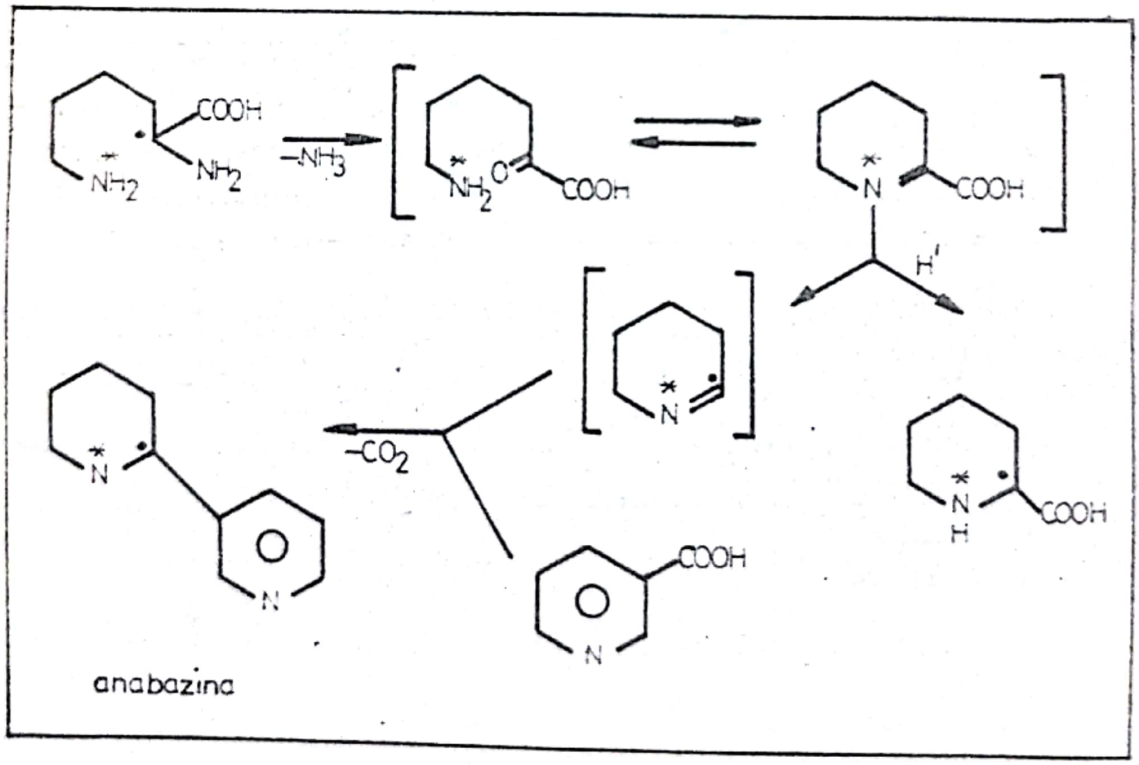
4. cercetări recente au pus în evidenţă prezenţa în frunzele de tutun a unor <u>alcaloizi triciclici</u> cum ar fi:

- anatalina,
- nicotelina.



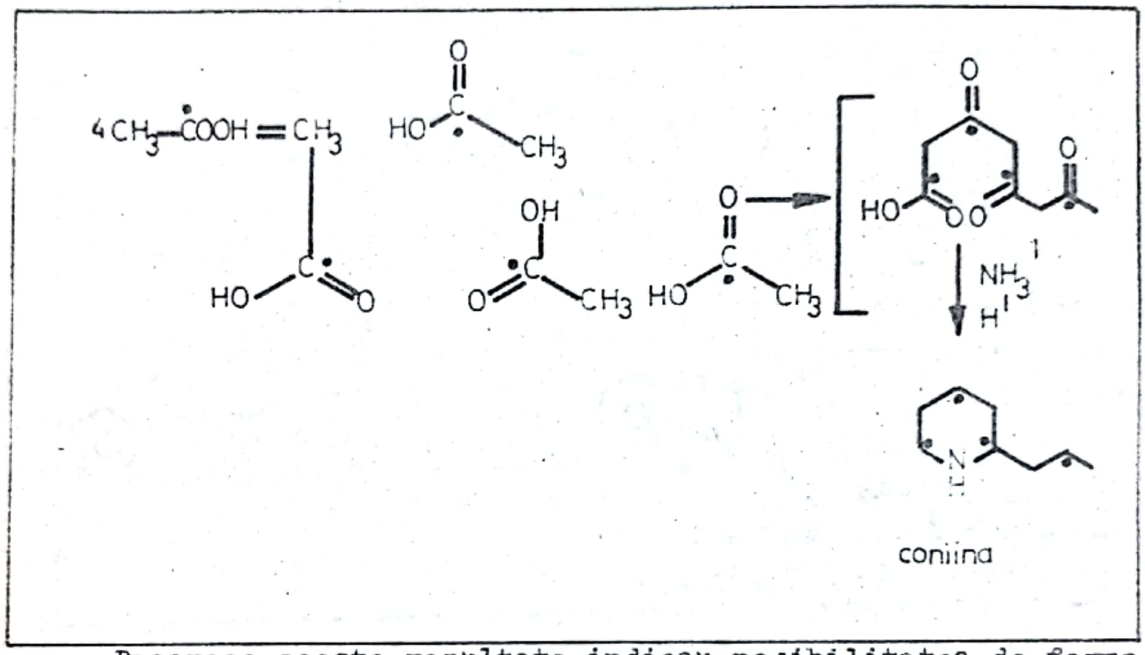
In ce priveşte biosinteza alcaloizilor de tip anabazină, în plantulele de Nicotiana, una din axiomele ipotezelor biogenetice clasice privea pînă de curînd lizina ca singur precursor al derivaţilor cu nucleu piperidinic, ce apar în regnul vegetal.

Această ipoteză a fost controlată şi demonstrată printr-o serie de experienţe. Se ştie astăzi, că lizina se ciclizează la acid pipecolic, trecînd în cele din urmă, la plantulele de Nicotiana glauca, în nucleul anabazinei.



Cercetările din ultimii ani (Leete - 1964) au demonstrat însă existenţa încă a unei căi de formare a nucleului piperidinic, plecînd de la unităţi acetat.

Acest precursor a fost dovedit a fi utilizat în sinteza scheletului coniinei şi conhidrinei, la plantulele de cucută.



Deoarece aceste rezultate indicau posibilitatea de formare a nucleului piperidinic pe două căi biogenetice total diferite, Gupta şi colaboratorii (1967) au urmărit încorporarea lizinei, respectiv a acidului acetic marcat în sedamină, alcaloidul principal din Sedum acre, din punct de vedere teoretic existînd două posibilităţi.

In urma studiilor întreprinse, pentru Sedum acre a putut fi demonstrată calea de biogeneză clasică, pornind de la lizină, a alcaloizilor cu nucleu piperidinic (vezi pag.294).

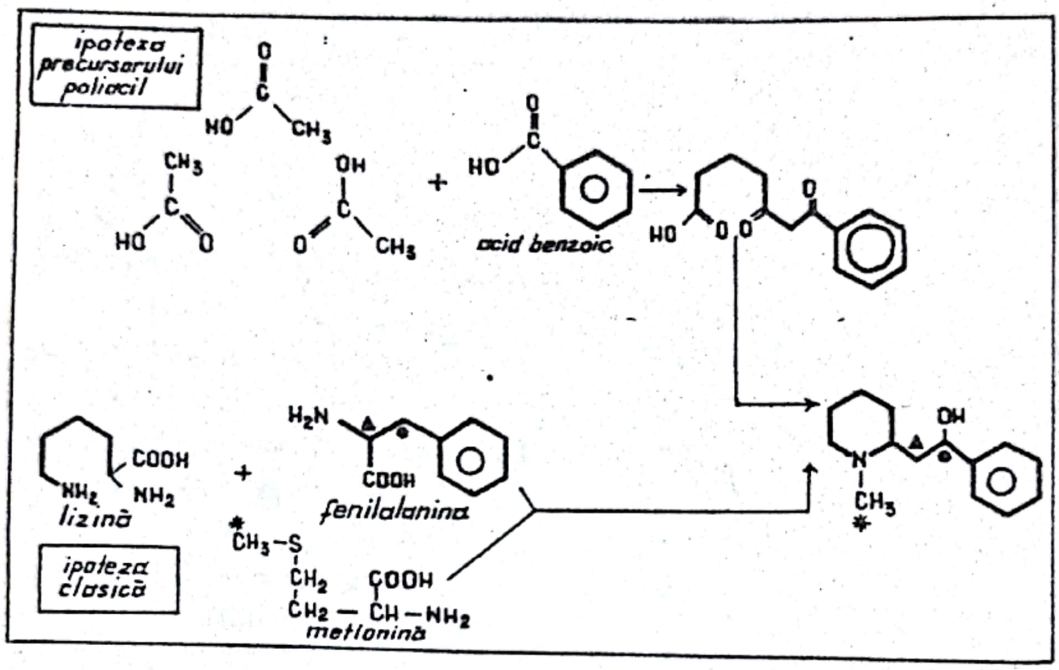
Acţiune şi întrebuinţări.

Datorită alcaloizilor săi, frunzele de tutun acţionează ca sedativ local şi altădată au fost mult folosite ca antinevralgic.

De asemeni se foloseşte ca paraziticid, împotriva oxiurilor.

Astăzi, în afara tutunului de fumat, nu se folosesc decît

frunzele proaspete ca şi toată partea aeriană rămasă după recoltare şi care, sub forma unui macerat, sînt utilizate ca insecticid în agricultură.



Deoarece însă, fumatul tutunului este larg răspîndit, ar fi poate cazul să amintim, în acest loc, despre una dintre acţiunile cele mai grave ale alcaloizilor din frunzele de Nicotiana.

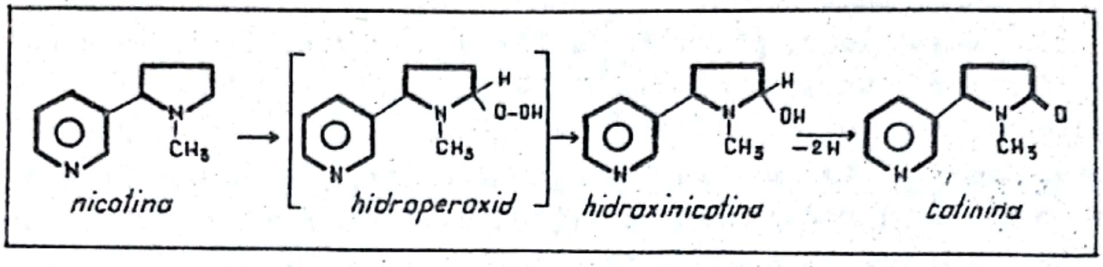
Atît tutunul, cît şi nuca de betel, sînt considerate ca carcinogene potenţiale.

In ţările în care se fumează tutunul, incidenţa atît a cancerului pulmonar cît şi a leucemiei, la fumători, este mult mai mare decît la nefumători.

In India, Tailanda, Noua Guinee unde se mestecă tutun sau nuca de betel, incidenţa cancerului bucal este deosebit de mare, mai ales la mestecătorii care au obiceiul să adoarmă cu bolul de betel sau de tutun în gură.

Se crede astăzi, că unul din factorii cancerigeni în cazul fumării tutunului, este cotinina, produs de metabolizare al

al nicotinei la nivelul ţesutului pulmonar.

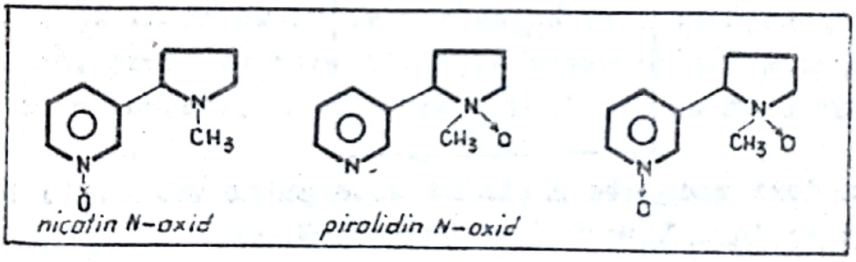


Nicotina este metabolizată la cotinină şi de către făt.

Acest metabolit, care se găseşte în cantităţi apreciabile în urina fumătorilor, provoacă la injectare repetată carcinoame, leucemie, epitelioame şi limfosarcom, fapt demonstrat pe animale de experienţă.

Administrată unor şobolani, în apa potabilă, cotinina duce la apariţia de limfo şi reticulosarcom pe traiectul gastrointestinal.

Acţiunea cancerigenă a tutunului este potenţată de o serie de alţi metaboliţi ai nicotinei şi anume N-oxizii.



Astăzi se cunosc peste 1500 constituienţi izolaţi din tutun şi din fumul degajat prin arderea acestuia, dintre care, mai bine de 200 sînt compuşi cu azot, ca: amine, amide, piridine, pirazine, compuşi cianici, nitrozo- şi nitro-policiclii.

Interesantă este şi observaţia lui Fedrick şi colaboratorii (1971), care, prin calcul statistic, arată că în cazul femeilor care fumează, acestea nasc mai frecvent decît nefumătoarele copii cu insuficienţe cardiace congenitale (7,3‰ la fumătoare,

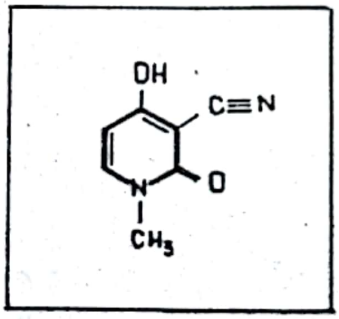
faţă de 4,7‰ la nefumătoare).

De asemeni, se pare că în cazul taţilor fumători, copiii care se nasc sînt mai mult băieţi, în timp ce femeile care fumează, nasc mai mult fete.

Acest lucru poate fi explicat prin faptul, că în cazul taţilor care fumează, cromozomii X (care determină sexul feminin), mai uşor alterabili, suferă mutaţii mai profunde, cromozomii Y (masculini), fiind mai rezistenţi. Mutantele dominante letale ale cromozomilor X reduc numărul fiicelor capabile să supravieţuiască, ducînd la o creştere relativă a numărului de băieţi.

Ricinina este alcaloidul din seminţele de ricin, el însă nu contribuie la toxicitatea acestor seminţe, cînd sînt consumate ca atare (s-au înregistrat numeroase accidente mortale prin consumarea lor de către copii).

Descoperită de Tusen în 1864, ricinina este N-metil-β-cian-γ-oxi-α-pirigona cu formula de constituţie redată mai jos.



In doze moderate ricinina este puţin toxică, în funcţie de doză, avînd acţiune laxativă şi purgativă.

FRUCTUS CONII

Conii fructus

Semințe de cucută.

Fructele de cucută (Conium maculatum, din familia Umbelliferae) reprezintă un drog vechi, de tristă celebritate.

In Atena antică fructele erau folosite ca otravă de stat pentru cei condamnați la moarte. Este cunoscut faptul, că Socrate s-a sinucis cu un decoct de Fructus Conii.

Pentru noi drogul este important datorită faptului că uneori impurifică fructele de anason, din cauza unei recoltări necorespunzătoare. Datorită asemănării lor, fructele pot fi confundate, fapt ce a provocat accidente grave în trecut, din care cauză se impune cu necesitate descoperirea lor printre fructele de anason.

Caractere macroscopice.

Fructele se prezintă sub formă ovoidă, comprimate pe fața comisurală, de cele mai multe ori cele două mericarpe nefiind despărțite, ca și la fructele de anason. Spre deosebire însă de acestea din urmă, prezintă cele 5 coaste puternic proeminent-aripate, ondulate și crenelate, de culoare alb-gălbui pe fond verzui și lipsite de peri.

Sînt lungi de circa 3 mm și late de 2 mm.

Gustul ca și mirosul este grețos, dezagreabil, viros, prin umectare cu soluție de hidroxid de sodiu dezvoltînd un miros specific, de urină de șoarece.

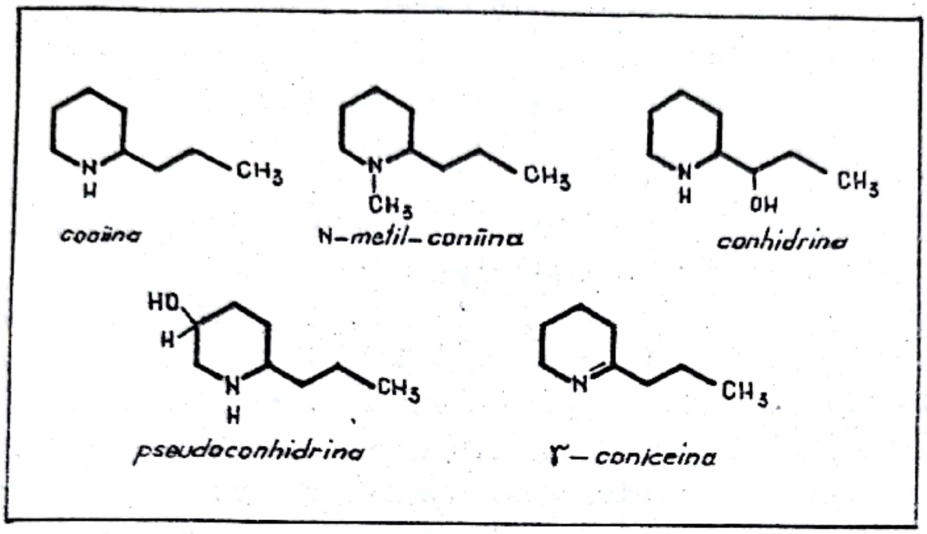
Compoziția chimică.

Fructele de cucută conțin o serie de alcaloizi cu nucleu piperidinic, sub formă de săruri cu acizii malic și cafeic.

Acești alcaloizi sînt: coniina, care reprezintă alcaloidul principal, alături de derivații săi, cum ar fi: N-metil-coniina, conhidrina, pseudoconhidrina, γ-coniceina.

Trebuie menționat că din cucută s-au izolat 6 coniceine

izomere, γ-coniceina fiind cel mai toxic dintre alcaloizii din Conium.



Cucuta este o plantă bianuală, fructele din primul an fiind mult mai bogate în alcaloizi decît fructele din cel de al doilea an. De asemeni, fructele imature conţin o cantitate maximă de alcaloizi care poate atinge valori pînă la 2%, faţă de 0,5-0,7% în fructele mature.

Coniina se prepară prin deplasarea bazelor din materialul vegetal cu ajutorul carbonatului de potasiu, după care urmează antrenarea cu vapori de apă şi extracţia cu eter.

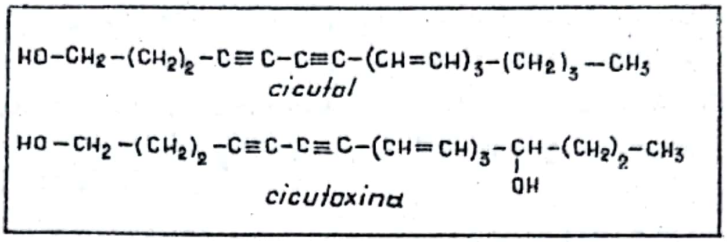
Proaspătă, coniina nu are miros, dar se colorează repede de la incolor la brun, căpătînd totodată un miros dezagreabil, de urină de şoarece.

Acţiune.

Preparatele din Fructus Conii pot fi administrate pentru proprietăţile lor sedative şi antispastice, însă în doze mari, ca şi coniina, provoacă intoxicaţii urmate de moarte. Moartea este precedată de excitaţie psihică, vomismente, diaree, ameţeli, anxietate respiratorie, paralizia muşchilor pulmonari şi moarte prin asfixie.

Inainte vreme, fructele de Conium erau uneori confundate

cu cele de Cicuta virosa, cucuta de mlaştină, care conţine polinele cicutoxină şi cicutol, alături de mici cantităţi de coniină.



HERBA LOBELIAE
Lobeliae herba

Sub această denumire se înţelege produsul format din părţile aeriene înflorite, ale plantei Lobelia inflata, din familia Lobeliaceae, originară din America de Nord.

Numele genului vine de la numele botanistului şi medicului flamand Mathias de L'Obel, în timp ce inflata se referă la forma veziculoasă, gonflată a fructului.

Specii de Lobelia (Lobelia syphilitica) erau folosite de către indienii nordamericani ca antiluetice, în timp ce Lobelia inflata era utilizată ca emetic.

Caractere macroscopice.

Produsul medicamentos este format din fragmente de tulpini fistuloase, turtite, striate, cu numeroase muchii şi peri mari.

Pe tulpini sau separat se pot observa frunze alterne groase, oval lanceolate, neregulat crenate, aspre la pipăit din cauza perilor albicioşi, sesile, sau cu un peţiol foarte scurt. Posedă lungimi de 3-8 cm.

Florile axilare sînt dispuse în raceme purtate de mici pedunculе. Acestea prezintă un caliciu campanulat, veziculos cu 5 lobi, mai lungi decît corola, şi o corolă bilobată, de culoare

albastră deschis sau liliachie.

Fructele sînt capsule veziculoase ce poartă, la partea superioară, lobii persistenţi ai caliciului iar în interior au numeroase seminţe. Culoarea generală este verde-cenuşie cu nuanţe roşietice, din cauza petelor roşii-violacee de pe tulpină.

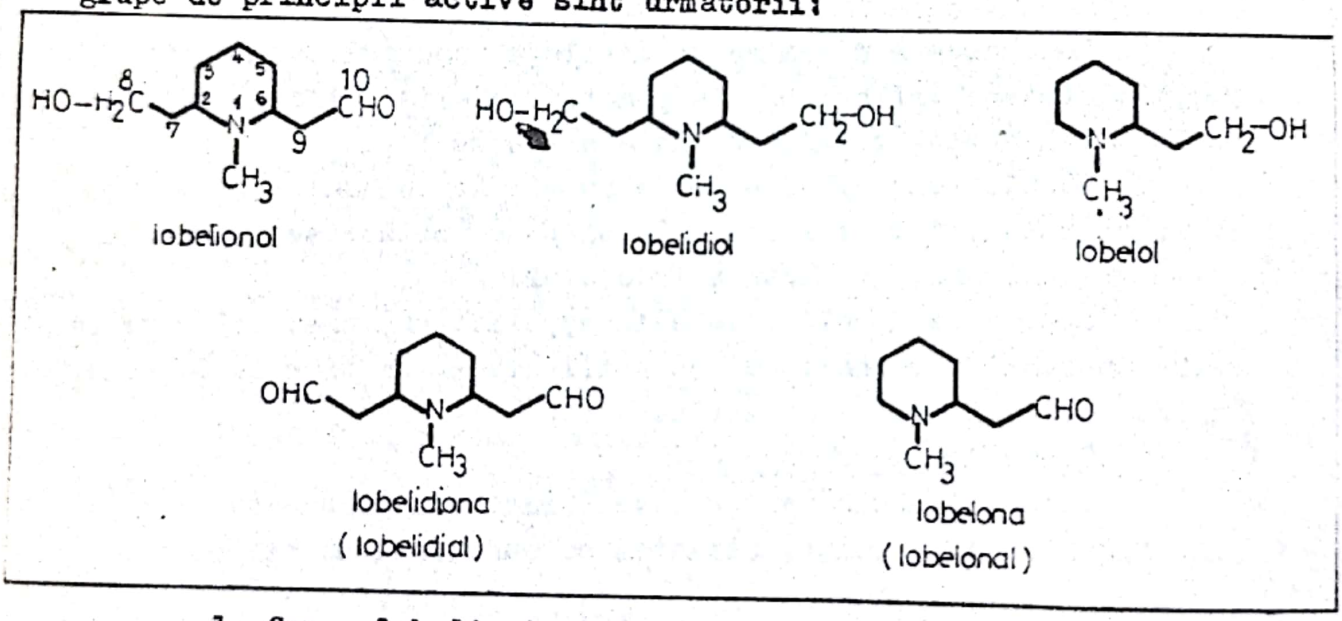
Gustul este iute arzător, asemănător celui de tutun, iar mirosul uşor narcotic provoacă strănutul, în cazul în care se miroase pulberea.

Compoziţia chimică.

Principiile active ale produsului sînt constituite din 14 alcaloizi care au fost împărţiţi în trei grupe:

1. grupa lobelinei,
2. grupa lelobinei,
3. grupa lobininei.

Corpii de bază de la care provin alcaloizii celor trei grupe de principii active sînt următorii:

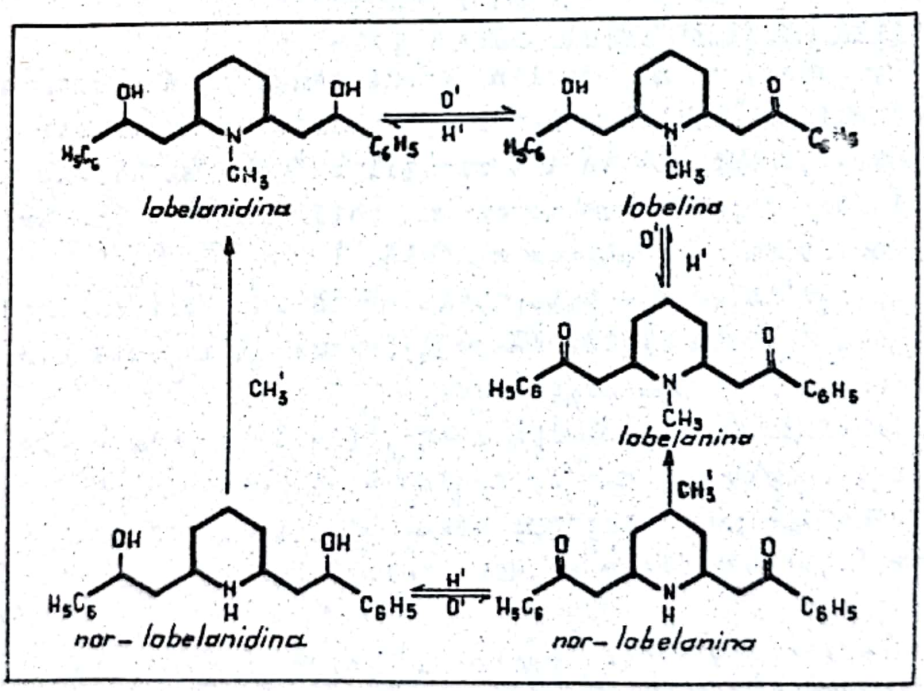


1. Grupa lobelinei:
- L-lobelina,
- D,L-lobelina,
- lobelanina,
- lobelanidina,
- nor-lobelanina,
- nor-lobelanidina.

2. Grupa lelobinei:
- D,L-lelobanidina,
- L-lelobanidina I,
- D-lelobanidina II,
- D-nor-lelobanidina.

3. Grupa lobininei:
- lobinina,
- izolobinina,
- lobinanidina,
- izolobinanidina.

Dintre aceştia cel mai important alcaloid şi care imprimă produsului activitatea terapeutică majoră este lobelina. In afară de aceasta, cîţiva din alcaloizii prezentaţi mai sus, sînt de asemenea de o oarecare însemnătate terapeutică sau constituţională, găsindu-se în următoarele interrelaţii structurale cu lobinina:



După cum reiese din structura acestor alcaloizi, centrele de asimetrie se află la C 2, C 6 şi C 8, dar, deoarece centrele de asimetrie C 2 şi C 6 se compensează reciproc, în realitate, izomeria este dată de configuraţia de la C 8.

Produsul mai conţine un heterozid - lobelacrina, tanin, acid lobelic, ulei volatil, ulei gras, ceară.

Identificarea.

Pulberea se supune extracţiei cu eter după deplasarea alcaloizilor cu amoniac. Din soluţia eterică alcaloizii se trec în acid acetic, se adaugă cîteva picături de nitroprusiat de sodiu şi peste soluţia acetică se suprapune, cu grijă, un volum egal de amoniac. La zona de contact apare un inel roşu-violaceu.

Dozarea.

Se deplasează alcaloizii cu ajutorul amoniacului, se extrag cu eter, se purifică prin treceri succesive din soluţie acidă în soluţie eterică şi în final, după îndepărtarea solventului, se titrează reziduul acidimetric, indirect.

Acţiune şi întrebuinţări.

Produsul, ca şi lobelina - substanţă pură - este un puternic stimulator al centrilor respiratori. Se administrează ca antiastmatic şi antidot în intoxicaţii cu opiu şi barbiturice.

Astăzi este din ce în ce mai puţin folosit în terapeutică, fiind înlocuit cu derivaţi de sinteză.

Se mai foloseşte totuşi, datorită acţiunii analeptic respiratorii în asfixia noilor născuţi, precum şi în colaps, datorat otrăvirilor cu gaze sau narcotice.

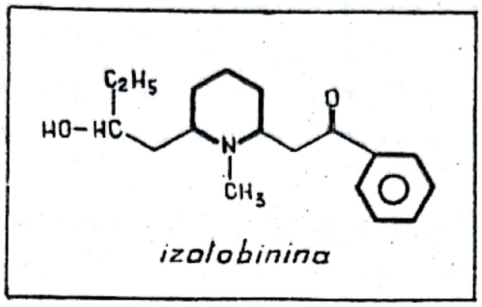
Alcaloizii din Lobelia n-au acţiune pe cale orală, asupra centrilor respiratori, dar în schimb provoacă voma.

Lobelina are o acţiune asemănătoare nicotinei, iar la administrare concomitentă, acţiunea celor două substanţe se cumulează.

Din această cauză, pentru dezobişnuirea de nicotină, se administrează preparate cu lobelină care fac, ca la revenirea la nicotină să apară senzaţia de greaţă şi să se instaleze vomă.

Principiul emetic principal din Lobelia inflata este izo-

lobinina, un iritant al mucoasei bucale, emetic deja în soluţie foarte diluată.



izolobinina

Datorită iritaţiei pe care izolobinina o provoacă la nivelul stomacului, preparatele de Lobelia se folosesc ca antiastmatice, efectul antiastmatic fiind determinat pe cale reflexă, numai la administrare orală.

CORTEX GRANATI
Granati cortex

Reprezintă un amestec din scoarţele recoltate de pe rădăcinile, tulpina şi ramurile arborelui Punica granatum (familia Punicaceae), denumit, după fructele sale, rodie.

Este originar din nord-vestul Indiei şi se cultivă în regiunile subtropicale şi mediteraniene.

Denumirea genului, Punica, provine de la latinescul puniceus care înseamnă atît roşu-purpuriu cît şi punic, de unde fructul e numit şi măr punic. Culturi întinse se făceau încă în antichitate în apropiere de Cartagina, iar cînd, în anul 756 arabii întemeiază oraşul spaniol Granada, denumirea îi este dată de la rodie, rodia aflîndu-se şi astăzi în blazonul oraşului.

Granatum provine de la granum care înseamnă sămînţă, deoarece fructele au multe seminţe. Din această cauză, rodia era privită ca simbol al fertilităţii.

Scoarţa de pe rădăcini era utilizată ca tenifug.

Caractere macroscopice.

Drogul se prezintă sub forma unor fragmente de scoarţă

plate, sub formă de jgheab sau rulate în tuburi, având o suprafață ce diferă după originea scoarței. Scoarțele tulpinilor și ramurilor prezintă lenticele și urme de licheni de culoare neagră, cu zbîrcituri și crăpături largi.

Suprafața internă este netedă sau fin striată.

Au dimensiuni foarte diferite, care diferă, de asemenea, după origine.

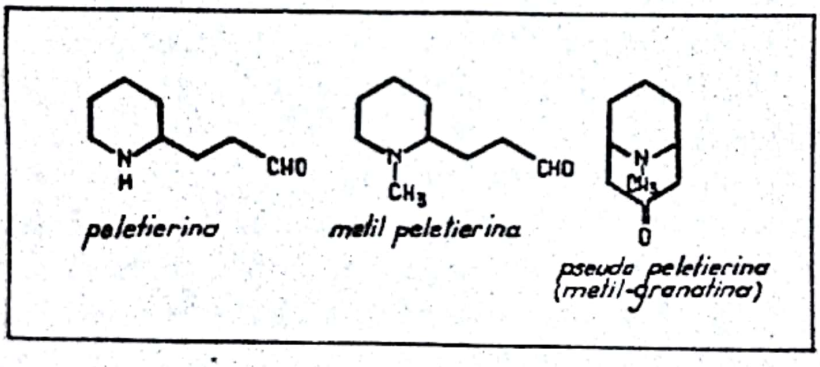
Suprafața externă a scoarței recoltate de pe rădăcini posedă o culoare cenușiu-gălbuie sau brună, pe cînd cea internă este colorată în galben-brun.

Gustul este astringent, iar mirosul lipsește.

Compoziția chimică.

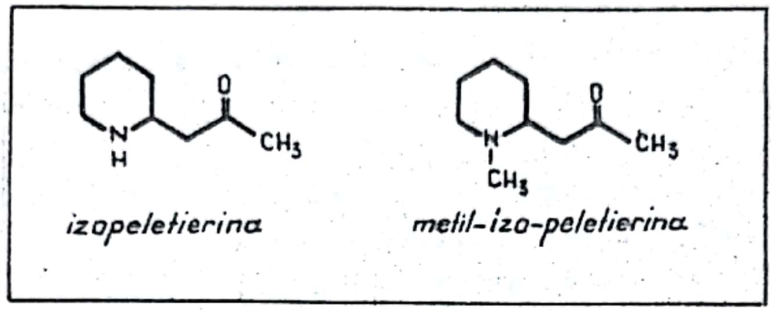
Principiul activ al produsului este constituit din alcaloizi cu nucleu piperidinic, în cantitate de 0,3–0,5%.

Alcaloidul principal este izopeletierina ca și izomerul său, metil-izopeletierina, deoarece ele imprimă acțiunea terapeutică a produsului.



Din punct de vedere cantitativ predomină pseudopeletierina, alături de care au mai fost descoperite 5 baze necunoscute.

Nu s-a reușit însă izolarea peletierinei din scoarța de rodie, combinație foarte instabilă și care se racemizează ușor. S-ar părea că peletierina și metil-peletierina iau naștere în timpul preparării.



Mai conţine pînă la 25% tanin elagic şi galic, un acid triterpenic identic cu acidul betulinic, friedelină şi β-sitosterol.

Acţiune şi întrebuinţări.

Deoarece determină paralizia helminţilor, atît produsul cît şi alcaloizii în stare pură (în special sulfatul de peletierină) sînt folosiţi ca tenifug, împotriva ascarizilor şi a anchilostomelor.

Unele farmacopei prevăd ca oficinal tanatul de peletierină, care traversează stomacul fără a se solubiliza, deci şi fără a se resorbi, din care cauză efectele secundare toxice sînt rareori semnalate.

Sulfatul de peletierină, solubil şi resorbabil, este mai toxic.

Pseudopeletierina este lipsită de proprietăţi antihelmintice, fiind folosită în afecţiuni cardiovasculare.

NUCA DE BETEL

Ca şi frunzele de coca, betelul se mestecă. Regiunile în care se obişnuieşte mestecarea betelului sînt: coasta estică a Africii, India, Malaya şi în Insulele Polineziene.

Inaintea celui de al doilea război mondial se aprecia că există în jurul a 200 de milioane de "mestecători de betel".

De fapt, denumirea aceasta de "nucă de betel" este absolut incorectă, deoarece prepararea betelului se face din două droguri care, din punct de vedere al apartenenţei botanice, sînt foarte depărtate între ele.

In scopul preparării "înghiţiturii de betel" se utilizează frunzele de Piper betel şi nuca palmierului Areca catechu, arechierul, fiind considerat cel mai frumos palmier.

Prepararea înghiţiturii de betel (bolului) se face astfel: două frunze proaspete de betel, suprapuse, se ung cu puţină pastă de var; se taie o nucă de Areca în bucăţele mici, iar un astfel de fragment se aşează împreună cu puţin gambir, sau catechu, pe frunzele de betel pregătite, împăturindu-le apoi.

Gambirul este o pastă ce conţine tanin, obţinută din ramurile şi frunzele speciei Uncaria gambir, pe cînd catechu este denumită pasta ce conţine la rîndul său tanin, preparată însă din inima lemnoasă a plantei Acacia catechu.

Odată obţinut bolul de betel, indigenii îşi ung buzele cu o substanţă grasă şi încep să mestece preparatul. Bolul este mestecat atîta timp, pînă cînd din el nu mai rămîn decît nişte resturi fibroase. Intre timp se scuipă în mod regulat, deoarece mestecarea betelului provoacă o salivare foarte abundentă.

Indigenii care obişnuiesc să mestece betel pot fi uşor recunoscuţi datorită faptului că atît buzele cît şi gingiile se umflă şi se colorează în negru, în timp ce dinţii încep să se mişte în gingie datorită efectului distrugător pe care îl au, atît betelul cît şi varul, asupra lor.

Din această cauză, dantura mestecătorilor de betel are un aspect îngrozitor.

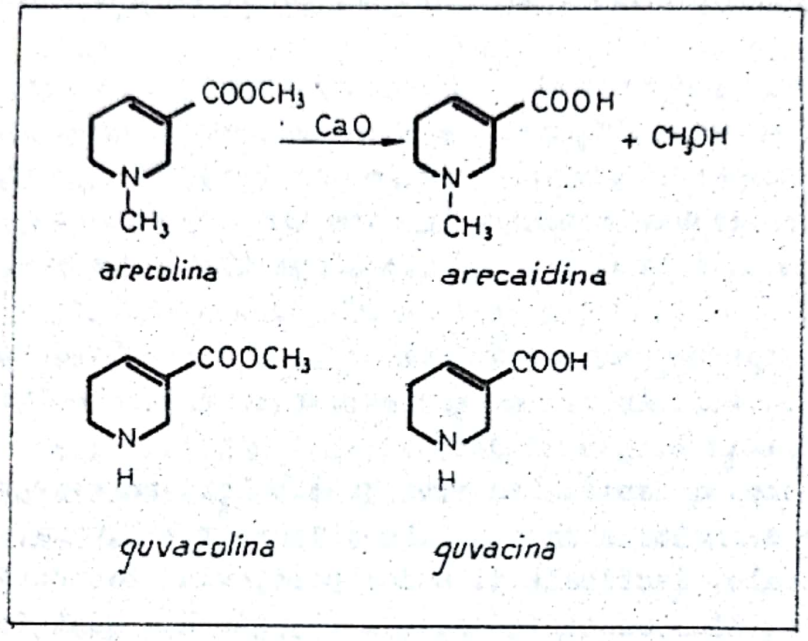
Ceea ce însă la europeni pare a fi inestetic, la indigeni indică o situaţie materială înfloritoare, deoarece este necesară o avere destul de mare pentru ca cineva să-şi poată permite să mestece atîta betel, încît să-şi distrugă dinţii.

Compoziţia chimică.

Se presupune astăzi, că acţiunea betelului se datoreşte în special nucii de Areca, deoarece pînă în prezent, doar din a-

ceasta au putut fi extrase substanţe farmacologic active.

Alcaloizii izolaţi sînt în număr de 4 şi poartă denumirea de arecolină, arecaidină, guvacolină şi guvacină.



Arecolina se găseşte în drog, în proporţie de 50% din totalul alcaloidic, dar, după ultimile cercetări farmacologice, se pare că nu aceasta este răspunzătoare de acţiunea caracteristică betelului, aşa cum se credea pînă de curînd, ci alcaloidul însoţitor, arecaidina. Din punct de vedere structural, cei doi alcaloizi sînt foarte apropiaţi. Explicaţia faptului că arecaidina, care este în cantităţi atît de reduse în drog, are o acţiune atît de marcată, se bazează pe adaosul de var în înghiţitura de betel, care eliberează funcţia acidă din arecolină, transformînd-o în arecaidină.

După cum spuneam mai sus, din cea de a doua componentă vegetală, Piper betel, nu s-au putut izola substanţe care să explice acţiunea caracteristică betelului. Deoarece însă, din punct de vedere botanic, planta este apropiată cu Piper methysticum care livrează Kawa-kawa, există posibilitatea ca metodele de extracţie

aplicate pînă în prezent să nu fie cele mai convenabile şi, în realitate, să nu se fi descoperit adevăratul principiu activ din frunzele de Piper-betel (dacă acesta există).

Singura observaţie pozitivă care s-a putut face în experimentări farmacologice pe animale, a fost aceea că, uleiul eteric extras din drog, are o acţiune excitantă asupra organismului.

Acţiune.

Acţiunea provocată de betel se aseamănă, în mare măsură, unei uşoare intoxicaţii cu nicotină. Se instalează ameţeli, greţuri, stare generală proastă. Apare apoi, ca şi în cazul băuturii Kawa, o stare de beatitudine, în care timp conştienţa rămîne trează. Se adaugă la aceste efecte dispariţia senzaţiei de foame şi sete.

In experienţele efectuate cu alcaloizii în stare pură, izolaţi din nuca de Areca, s-au putut constata efecte farmacodinamice diferite.

In timp ce arecolina este un alcaloid relativ toxic, care provoacă secreţii abundente ale glandelor salivare, intestinale, stomacale, lacrimale şi sudoripare, avînd totodată proprietăţi sedative, la arecaidină aceste proprietăţi sînt foarte slabe. In schimb, arecaidina posedă o acţiune stimulant centrală.

Alcaloizi cu nucleu pirolizidinic şi chinolizidinic.

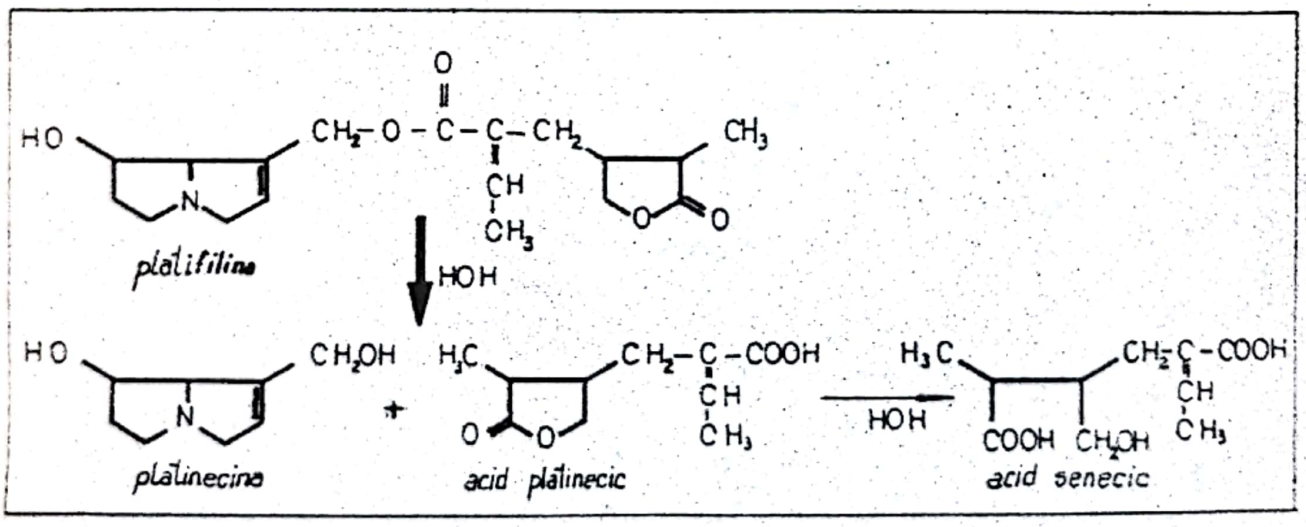
In această grupă sînt cuprinse produse ce conţin alcaloizi care, din punct de vedere biogenetic, sînt derivaţi de la ornitină şi lizină şi care structural se caracterizează prin cîte două nuclee pirolidinice sau pirimidinice sudate, atomul de azot heterociclic fiind plasat angular.

Pentru conţinutul în alcaloizi pirolizidinici se utilizează mai frecvent speciile de Senecio, cum este rizomul de Senecio platyphyllos, folosit mai ales în U.R.S.S.

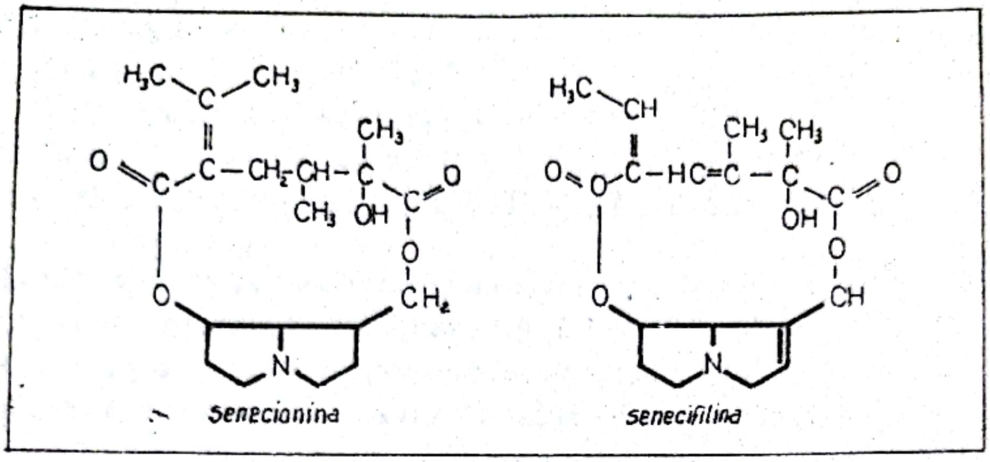
Alcaloizii din Senecio sînt de regulă alcaloizi esteri care, prin hidroliză, pun în libertate alcaminele corespunzătoare, denumite necine şi acizii respectivi dicarboxilici, denumiţi acizi necici.

Se cunosc numeroşi alcaloizi din această serie, mai importanţi fiind platifilina, senecionina, senecifilina.

Prin hidroliză, platifilina se dedubleză în platinecină şi acid platinecic (lactona acidului senecic).



Senecifilina și senecionina sînt izomeri ai platifilinei.

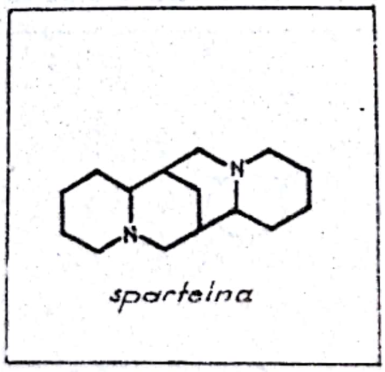


Acțiunea acestor alcaloizi este asemănătoare atropinei, avînd însă un efect mai slab. Sînt folosiți împotriva răului de mare și de altitudine (avion).

Alcaloizii cu nucleu chinolizidinic se obțin din părțile aeriene înflorite ale plantei Sarothamnus scoparius, sau de la Spartium junceum, din familia Leguminosae.

Din punct de vedere chimic, aceste plante conțin alcaloizii sparteină, genisteină, sarotamnină precum și alți alcaloizi înrudiți.

Sparteina este un alcaloid neoxigenat, lichid, cu reacție puternic alcalină.

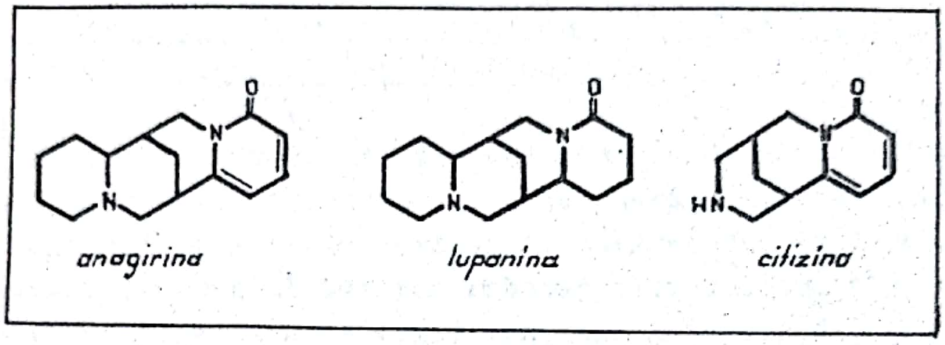


Prezintă acțiune analeptic cardiacă și ocitocică.

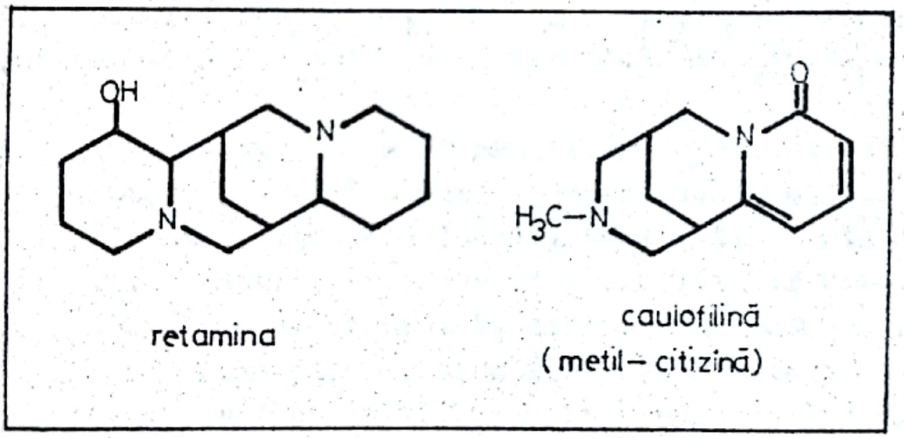
Alcaloizi cu nucleu chinolizidinic au mai fost găsiți și în alte Leguminosae, ca lupanina și lupinina din semințele speciilor de Lupinus, anagirina din Anagyris foetida, sau citizina din

semințele de Cytisus laburnum.

Cu studiul și extracția citizinei s-a preocupat, în țara noastră, prof. T. Goina.



Sparteina, citizina și metil-citizina au fost izolate și din Genista tinctoria, unde se găsesc alături de anagirină, în timp ce în Laburnum anagyroides, citizina, denumită și laburnină, e însoțită de metil-citizină.



Sparteina a mai fost identificată și în omag, rostopască, precum și în frunzele de Peumus boldus.

Citizina posedă acțiune farmacodinamică asemănătoare lobelinei, pentru a cărei înlocuire a și fost propusă, ținînd cont de faptul că Herba Lobeliae reprezintă un produs de import, pe cînd Cytisus laburnum crește spontan în țara noastră.

In Evul Mediu, Herba Sarothamni se utiliza ca diuretic și purgativ. Acțiunea diuretică se datora însă mai mult inflorescențelor, acestea conținînd flavonozida scoparozida.

Sparteina, sub formă de soluţie injectabilă, este folosită astăzi în tratarea aritmiilor cardiace, posedînd o acţiune de tip chinidinic şi nu de tip digitalic.

Uneori, soluţia injectabilă se administrează ca uterotonic, pentru înlesnirea declanşării travaliului în naşteri grele.

Scanned with OKEN Scanner

ALCALOIZI A CAROR BIOGENEZA SE REALIZEAZA PRIN INTERMEDIUL ACETILCOENZIMEI A

In acest grup vor fi incluşi o serie de alcaloizi care din punct de vedere biogenetic trebuie să-şi găsească locul în rîndul derivaţilor acetilcoenzimei A, deoarece aceasta constituie precursorul comun al tuturor substanţelor cu structură terpenoidică şi pe care şi alcaloizii menţionaţi o posedă.

Din punct de vedere al unităţii didactice îi vom studia însă la acest capitol, pentru a nu rupe capitolul alcaloizilor în mai multe fracţiuni.

Mecanismul de formare al substanţelor terpenoidice va fi studiat la capitolul respectiv, dar vom face cîteva consideraţiuni absolut necesare în legătură cu structura alcaloizilor terpenoidici.

In primul rînd, trebuie să menţionăm faptul că în nucleul de bază al acestui tip de alcaloizi nu este inclus atomul de azot care conferă caracterul alcaloidic, acesta fiind plasat în afara nucleului. Ca atare, originea şi structura lor trebuie considerată de natură pur terpenoidică, azotul fiind adus ulterior prin aportul unor aminoacizi ce sînt incluşi în structura nucleului preformat. Acest fapt întăreşte motivarea clasificării lor alături de substanţele terpenoide, cealaltă clasificare didactică, alături de alcaloizi, fiind în felul acesta artificială.

La aceşti alcaloizi va fi deci mai greu să descoperim în structura lor amprenta aminoacidului furnizor de azot, alcătuirea terpenoidică a nucleului de bază fiind, în schimb, foarte evidentă.

In ce priveşte produsele vegetale ce conţin astfel de alcaloizi, ne vom limita la descrierea detaliată a numai două droguri.

TUBER ACONITI
Aconiti tuber

In cele mai multe tratate străine, acest produs se consideră ca fiind format din rădăcinile tuberizate ale plantei Aconitum napellus din familia Ranunculaceae.

La noi în ţară se folosesc tuberculii recoltaţi de la speciile Aconitum tauricum şi Aconitum callibotryon, denumite popular, ca şi alte specii din acelaşi gen, omag.

Numele genului provine de la grecescul "akoniti" ceea ce înseamnă fără praf, denumirea referindu-se la un termen consacrat în luptele dintre gladiatori şi însemnînd o victorie uşoară în care învingătorul termină lupta în picioare.

Recoltarea.

Tuberculii de omag se recoltează după ce planta a trecut de perioada de înflorire, de regulă dimineaţa, cînd tuberii sînt mai bogaţi în principii active care se acumulează noaptea.

Se recoltează numai tuberii tineri care sînt mai bogaţi în alcaloizi. După dezgropare, se scutură de pămînt şi se spală, înlăturîndu-se rădăcinile secundare şi capătul subţire, la o distanţă potrivită.

Uscarea se efectuează pe cale naturală sau în camere încălzite a căror temperatură nu trebuie să depăşească 40°C.

Uscarea trebuie făcută la timp pentru a evita degradarea alcaloizilor, iar din cauza marii lor toxicităţi nu este permisă uscarea şi a altor plante în aceeaşi incintă.

Caractere macroscopice.

Produsul se prezintă sub formă de rădăcini tuberizate, alungite, napiforme, compacte şi dure.

Suprafaţa exterioară este netedă, însă uneori, din cauza uscării, este străbătută de zbîrcituri largi.

La capătul superior, îngroşat, prezintă un mugure sau resturi ale tulpinilor aeriene, pe cînd capătul opus este ascuţit şi

retezat, de la condiţionare.

Ruptura este netedă şi făinoasă, relevînd o culoare albă la interior, pe cînd exteriorul este negru-brun sau chiar negru. In grosime pot atinge pînă la 2-3 cm, în timp ce lungimea poate ajunge pînă la 10 cm.

Posedă un gust dulceag, apoi iute şi iritant, lăsînd în gît o senzaţie de anestezie. Nu are miros.

Caractere microscopice.

Intr-o secţiune transversală practicată în tuberculul de aconit putem constata o structură particulară, destul de caracteristică.

In zona mediană a tuberculului, secţiunea are o formă circulară mărginită de o metadermă formată prin transformarea şi suberificarea epidermei. Scoarţa este destul de îngustă şi aparţine unei structuri primare, fiind limitată către interior de către endodermă. Celulele scoarţei sînt parenchimatice, destul de mari, fiind alungite tangenţial către exterior. In apropierea endodermei se pot observa celule pietroase de formă patratică, cu pereţi nu prea îngroşaţi şi destul de rare. Endoderma este alcătuită din celule mai mari decît cele ale scoarţei, suberificate.

In interiorul cilindrului central se poate observa cu uşurinţă un cambiu libero-lemnos de formă stelată. Intre acesta şi endodermă se află un parenchim în care sînt înglobate grupuri de vase ciuruite fără a fi însoţite de fibre liberiene.

In interiorul cambiului, la baza triunghiurilor generate de cambiul stelat, sînt plasate fascicole de lemn secundar, dispuse în formă de V sau U şi avînd la baza acestei forme V un grup de vase de lemn primar. In centru există o măduvă bine dezvoltată.

Toate celulele aparţinînd ţesuturilor parenchimatice sînt bogate în granule de amidon.

In pulberea, clarificată cu cloralhidrat, pot fi observate la microscop fragmente numeroase de parenchim, bogat în amidon, granule de amidon în afara celulelor şi rare celule pietroase, izodiametrice, precum şi vase de lemn.

Compoziţia chimică.

Principiul activ al produsului este constituit din alcaloizi care pot ajunge la o concentraţie de 3% din produsul uscat. F.R.VIII pretinde un conţinut de cel puţin 0,5% alcaloizi, exprimaţi în aconitină.

Alcaloizii din Aconitum sînt alcaloizi esteri, formaţi prin esterificarea unei alcamine polihidroxilate cu diferiţi acizi.

In trecutul nu prea îndepărtat, alcaloidul principal al tuberculului de omag era considerat a fi aconitina. La o cercetare mai atentă, cu mijloace de investigaţie moderne, s-a reuşit a se dovedi că aşa zisa "aconitină" era în realitate formată din:

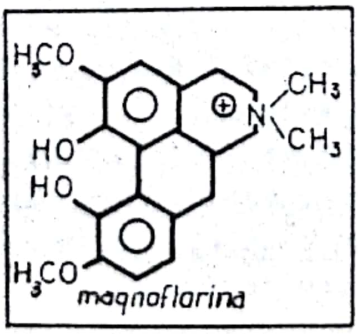
- 80% aconitină propriu-zisă,
- 10% mezaconitină,
- 10% hipaconitină.

Ca atare, este mai corect a denumi alcaloizii din Aconitum "aconitine" decît, pur şi simplu, aconitină (aşa cum încă se mai obişnuieşte).

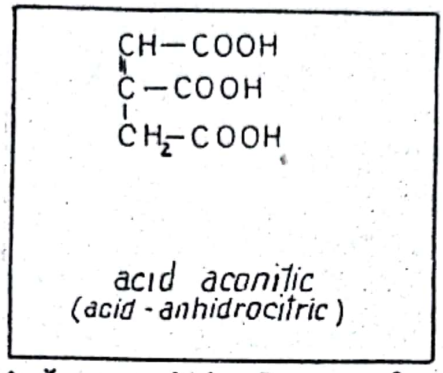
Aceste aconitine sînt baze azotate, extrem de toxice, conţinînd în structura lor un mare număr de radicali metoxi şi oxidrili esterificaţi cu acizii acetic, benzoic, p-metoxi-benzoic, veratric, antranilic, etc.

In afară de aconitină, în tuberculi se mai găsesc o serie de baze, mai puţin oxigenate şi mai puţin toxice, posedînd un singur oxidril şi care poartă denumirea de "atizine" (atizina, hetizina, atidina).

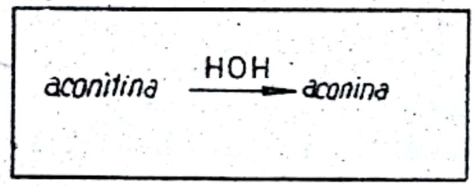
Cercetări recente au pus în evidenţă prezenţa în omag şi a magnoflorinei, alcaloid cu nucleu aporfinic, destul de răspîndit, de altfel, şi în alte ranunculacee sau familii învecinate.



Toţi aceşti alcaloizi se găsesc în plantă sub forma sărurilor cu acidul aconitic.



Prin hidroliză, aconitinele pun în libertate aminoalcooli denumiţi aconine.



După natura acizilor puşi în libertate, aconitinele se împart în două grupe, astfel:

1. grupa aconitinei,
2. grupa pseudoaconitinei.

1. <u>Grupa aconitinei</u>.

Din această grupă fac parte alcaloizii:

- aconitina,
- neopelina,
- napelina,
- japaconitina,
- indaconitina.

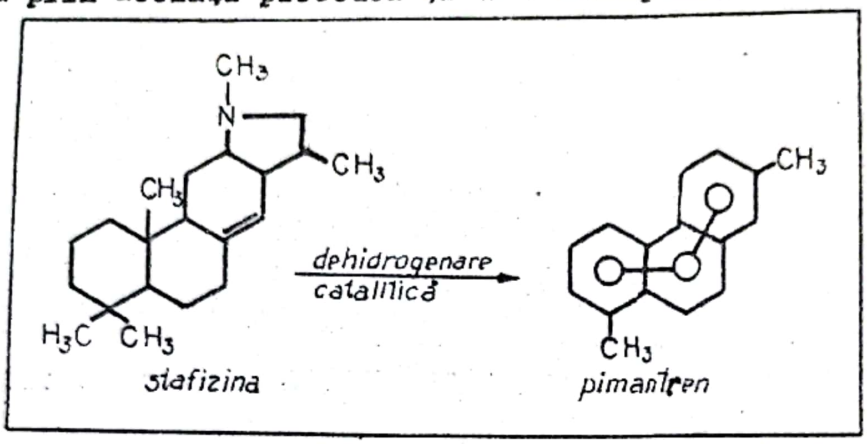
2. <u>Grupa pseudoaconitinei</u>.

Este formată din alcaloizii:

- pseudoaconitina,
- bikaconitina,
- picroaconitina,
- homoizoaconitina.

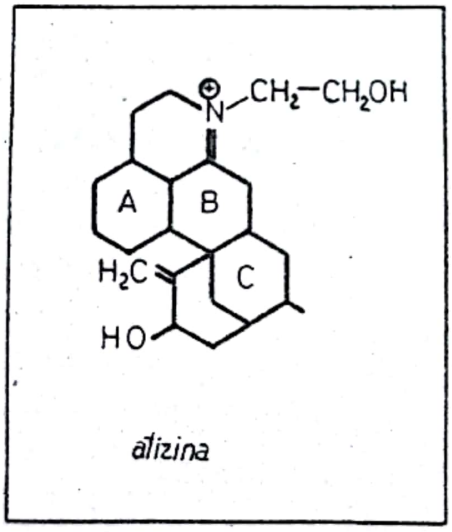
Structura aconitinelor a fost determinată în urma cercetărilor efectuate pe alcaloizii similari extraşi din Delphinium

staphysagria, anume stafizina. Aceasta,prin dehidrogenare catalitică (cu Se, S) conduce, în urma experienţelor întreprinse de Jacobs şi Craig, la pimantren (dimetil-1,7-fenantren), substanţă obţinută prin acelaşi procedeu şi din diterpenele triciclice.



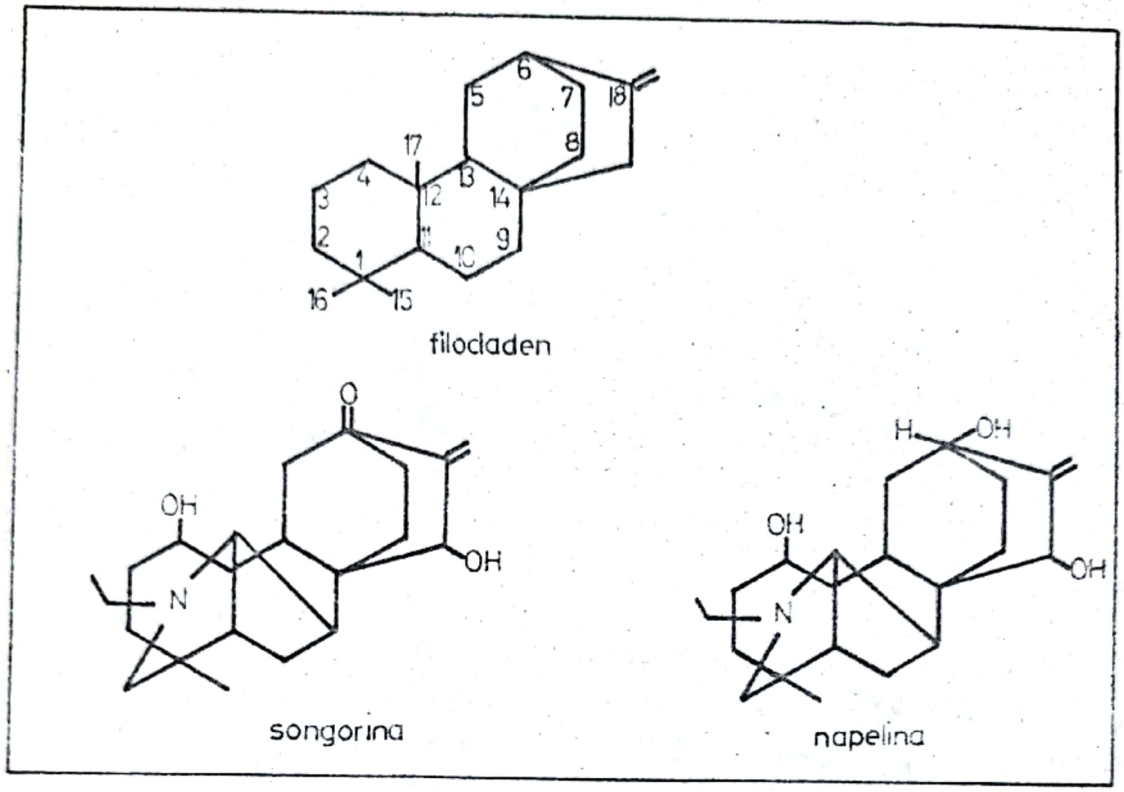
La structura fenantrenică,în substanţele originale,se asociază un nucleu N-metil-pirolic, formînd astfel un ansamblu tetraciclic.

Aceiaşi compuşi de degradare au fost obţinuţi şi prin degradarea atizinei.



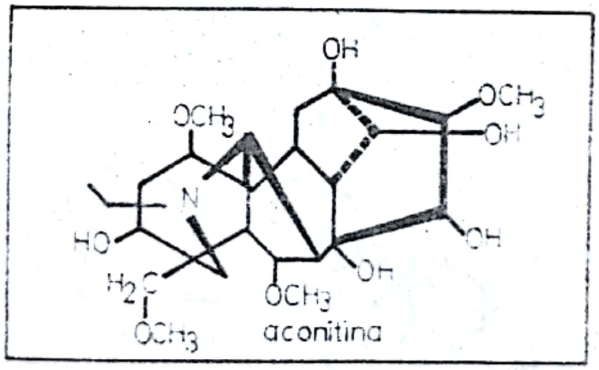
Alcaloizii din omag, reprezintă derivaţi de filocladen.

Dintre alcaloizii derivaţi direct de la filocladen, mai importanţi sînt napelina şi songorina.

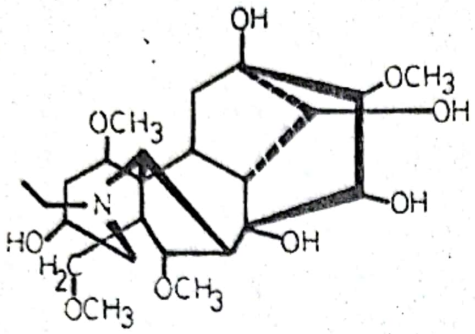


Alcaloizii importanţi din punct de vedere terapeutic, provin însă de la aconină, principalul alcaloid fiind aconitina.

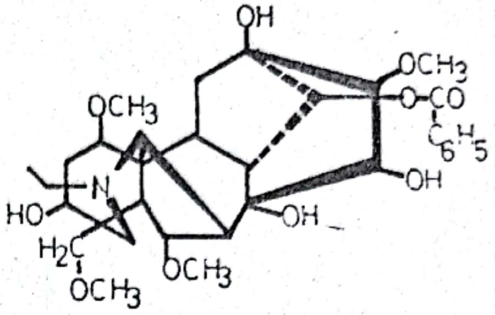
Aconitina este diesterul acetil-benzoic al aconinei, cu alte cuvinte, acetil-benzoil-aconina cu următoarea structură:



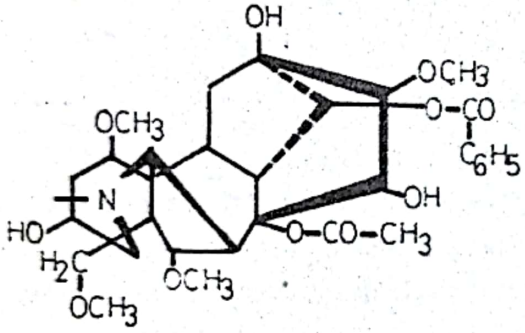
Dintre alcaloizii secundari, cu structură apropiată, mai importanţi sînt mezaconina, mezaconitina, hipaconina, hipaconitina, benzoilaconina şi napelonina.



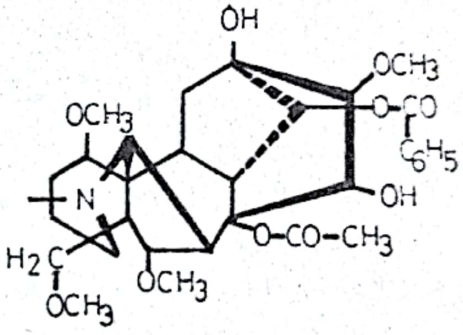
aconina



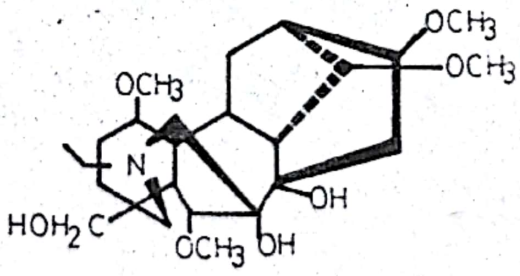
benzoil- aconina



mezaconitina



hipaconitina



licoctonina

Scanned with OKEN Scanner

Licoctonina este un alcaloid izolat mai recent din Aconitum lycoctonum (Edwards şi colab. 1961).

Din Aconitum napellus şi Aconitum chasmanthum s-a izolat indaconitina.

Identificarea.

O probă de pulbere de omag se extrage cu apă acidulată, se filtrează, extractul acid se alcalinizează cu bicarbonat de sodiu şi se agită, în pîlnia de separaţie, cu eter.

Soluţia eterică se evaporă la sec şi se tratează, pe o sticlă de ceas, la cald, cu acid sulfuric concentrat în prezenţa rezorcinei. Apare o coloraţie roşie-portocalie, care apoi trece în violet.

Dozarea.

F.R.VIII prevede metoda acidimetrică directă prin care extractul eteric-amoniacal, din produs, se supune evaporării, se dizolvă în puţin alcool şi se titrează cu soluţie 0,02 N de acid sulfuric în prezenţa indicatorului roşu de metil.

Extracţia aconitinei.

Pulberea de tuber de aconit se epuizează cu alcool ce conţine, în soluţie, acid tartric. Extractul alcoolic se supune distilării pînă la îndepărtarea alcoolului, reziduul se reia cu apă şi se alcalinizează cu bicarbonat de sodiu. Se epuizează cu eter într-un vas de decantare, se evaporă soluţia eterică şi se distilă eterul, cînd se obţine aconitina brută.

Purificarea, în vederea obţinerii aconitinei pure este foarte laborioasă comportînd trecerea prin numeroase faze intermediare.

Acţiune şi întrebuinţări.

Prin conţinutul său în aconitină, tuberul de aconit este un modificator al sistemului nervos central.

Tuber Aconiti rămîne unul din cele mai toxice produse vegetale, aconitina însăşi fiind cel mai toxic alcaloid cunoscut. Un miligram aconitină cristalizată poate produce moartea unui om adult. Produşii săi de hidroliză, în schimb (benzoilaconina, aconina), sînt mult mai puţin toxici.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele din tuberul de aconit acţionează asupra centrului respirator şi al celui termoreglator. Pentru această acţiune este utilizat ca antinevralgic, anticongestiv, stimulent respirator, hipotermizant.

In afecţiuni nevralgice şi reumatice se utilizează sub forma ungventului 2%, cînd, în primă fază, se instalează o senzaţie de căldură la locul de aplicare (excitarea terminaţiilor nervoase senzoriale), după care se instalează anestezia datorată paralizării terminaţiilor nervoase. Din această cauză, ungventul se utilizează în tratamentul nevralgiilor de trigemen.

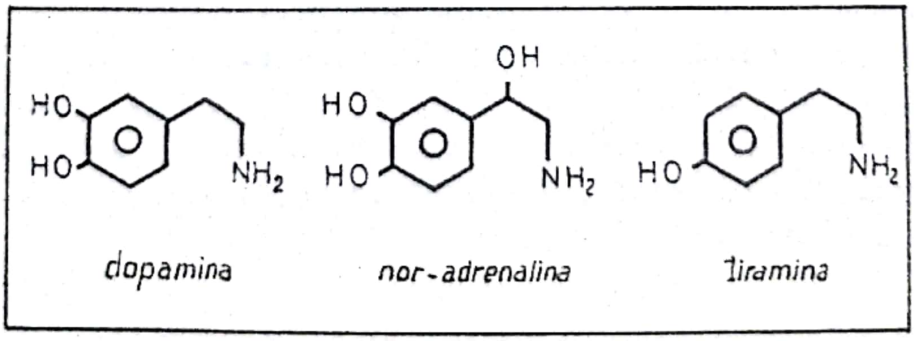
Produsul trebuie manipulat cu multă atenţie deoarece poate produce intoxicaţii accidentale, fapt pentru care drogul a fost cunoscut de multă vreme, fiind descris, din acest punct de vedere, încă de autorii antici.

Atît el, cît şi produsul recoltat de la alte specii de Aconitum, poate impurifica alte produse vegetale, fapt ce poate conduce la accidente.

In caz de intoxicaţie apare o stare de toropeală, senzaţie de ameţeală, slăbiciune musculară, ritmul cardiac fiind neregulat, apar arsuri, furnicături în gură, iar apoi pe toată pielea, tulburări de respiraţie, după care urmează anestezia cu senzaţia de răcire totală şi moartea prin paralizie respiratorie.

Cercetările recente au arătat că acţiunea simpaticomimetică al tuberului de aconit se datoreşte prezenţei unor catecolamine care au fost găsite în mai toate organele plantei (G.Faugeras - 1967).

Au fost identificate dopamina, noradrenalina, tiramina, atît pe cale cromatografică cît şi electroforetică şi spectrofotometrică.



Se administrează îndeosebi sub formă de tinctură şi mai rar sub formă de pulbere.

RHIZOMA VERATRI
Veratri rhizoma

Acest produs este format din rizomii însoţiţi de rădăcini, recoltaţi de la Veratrum album, plantă din familia Liliaceae, denumită popular stirigoaie.

Recoltarea.

Rizomii se recoltează toamna, în septembrie şi octombrie, sau primăvara timpuriu, odată cu apariţia primelor frunze. Se sapă de jur împrejurul plantei, se smulge cu mîna din pămînt partea masivă a sistemului radicular, se taie tulpinile aeriene, se spală cu apă şi se îndepărtează rădăcinile înnegrite.

Dacă rizomii sînt prea groşi, se taie în lung.

Uscarea se face în locuri bine aerisite sau chiar direct la soare. Dacă uscarea se efectuează în instalaţii încălzite artificial, temperatura nu trebuie să treacă de 50°C.

Nu se vor usca niciodată rizomii de stirigoaie la un loc cu alte produse vegetale deoarece sînt foarte toxici, din care cauză se vor lua toate măsurile necesare pentru prevenirea unor intoxicaţii.

Caractere macroscopice.

Rizomii se prezintă de obicei întregi, de formă aproape cilindrică sau cilindro-conică, înconjuraţi de un număr de rădăcini suficient de mare.

La partea superioară se văd resturile tulpinilor aeriene iar pe suprafaţa rizomului numeroase striuri care îi dau un aspect aspru la pipăit.

Rădăcinile sînt lungi, încolăcite împrejurul rizomului şi prevăzute cu zbîrcituri transversale.

Rizomul are lungimi cuprinse între 6-10 cm, pe cînd rădăcinile pot să ajungă pînă la 30 cm lungime.

Are o culoare brun-închis la exterior şi alb cenuşie la

interior, pe cînd rădăcinile sînt colorate în brun gălbui. Gustul este iute, amar şi arzător, pe cînd mirosul este slab. Pulberea provoacă, dacă este mirosită, strănut violent.

Caractere microscopice.

Rizomul prezintă în secţiune transversală o structură tipică de monocotiledonate. La exterior se observă, de obicei, o hipodermă formată în urma înlăturării epidermei. In interiorul secţiunii apare vizibil inelul închis la culoare al endodermei.

Atît în parenchimul cortical cît şi în cilindrul central se constată prezenţa a numeroase fascicole conducătoare, închise - leptocentrice - sau deschise.

Rădăcina are o structură primară, tipică.

In pulbere se observă fragmente de parenchim ce conţin granule de amidon sau rafidii mici de oxalat de calciu, vase de lemn şi fragmente de colenchim.

Compoziţia chimică.

Rizomul de Veratrum conţine, ca principii active, alcaloizi cu nucleu steroidic, în cantitate de aproximativ 1%.

In urma cercetărilor întreprinse între anii 1950-1955 au fost izolaţi un mare număr de alcaloizi, care, din punct de vedere chimic, au fost împărţiţi în trei grupe:

1. alcamine libere,
2. glicoalcaloizi,
3. alcaloizi esteri.

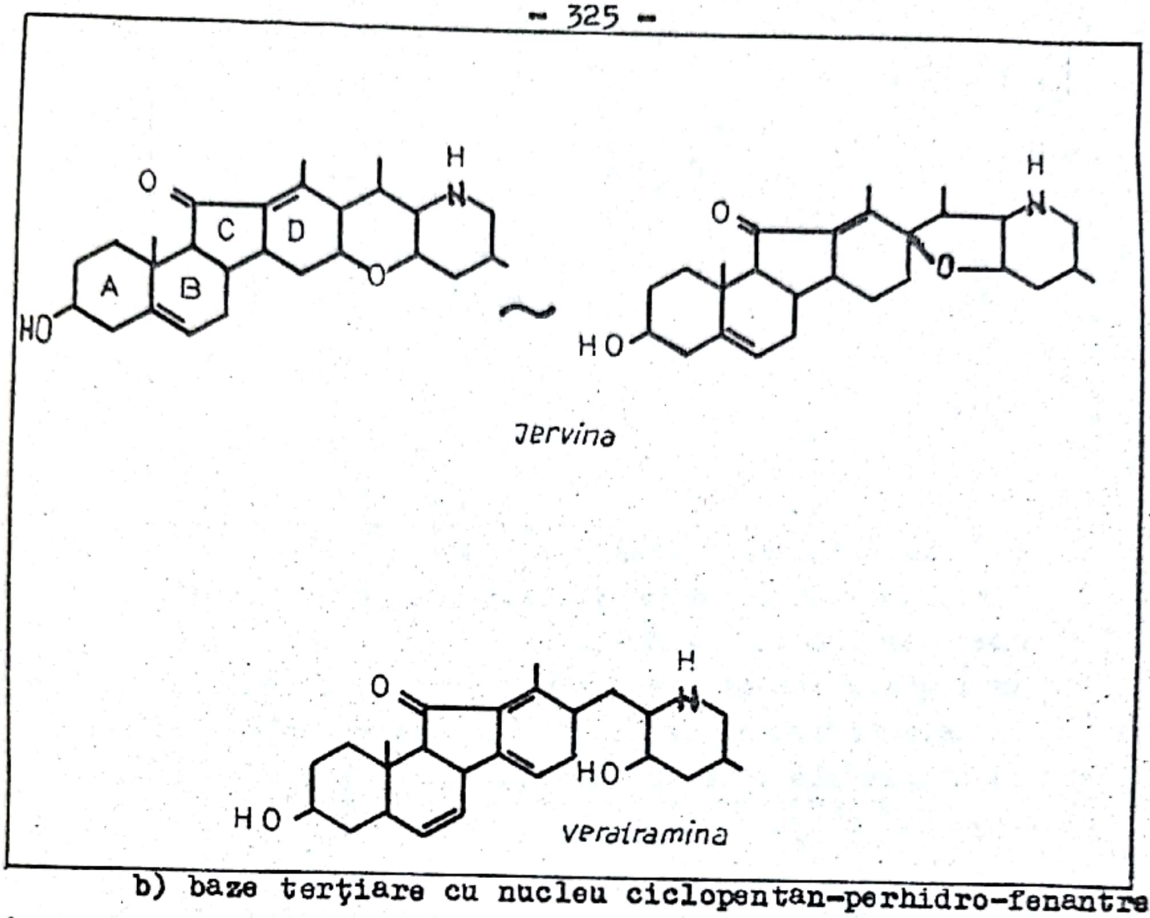
1. Alcamine libere.

In această grupă sînt cuprinşi o serie de compuşi care reprezintă de fapt nucleele de bază ale tuturor derivaţilor alcaloidici din produs. La rîndul lor, aceştia se împart în trei subgrupe:

a) baze secundare cu nucleu perhidro-benzfluorenic sau nucleu sterolic inversat.

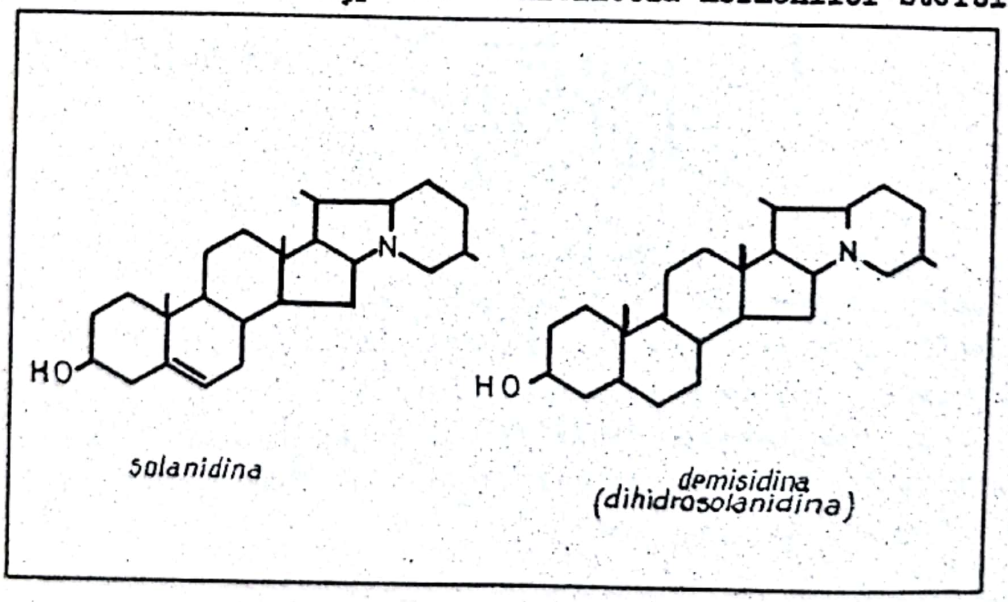
Reprezintă 50% din totalul alcaloidic al rizomului de Veratrum. Alcaloidul principal al subgrupei este jervina, alături de care mai menţionăm veratramina.

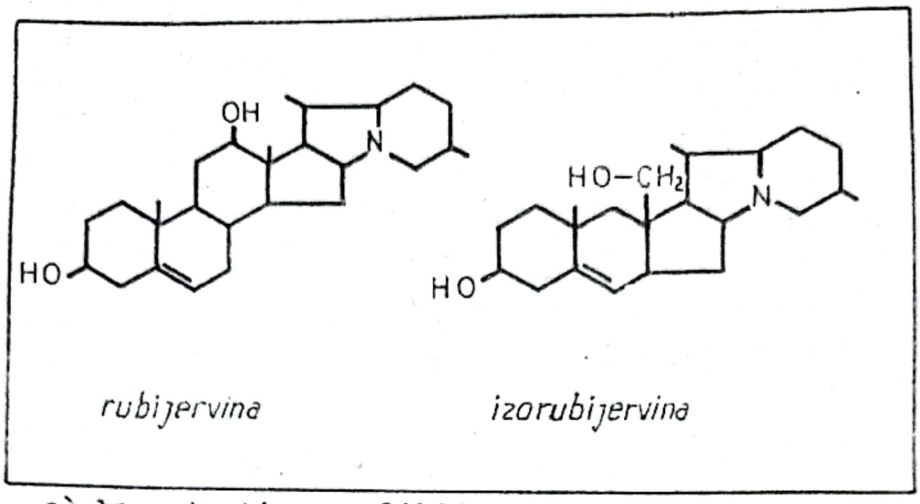
Jervina nu este dotată cu acţiune hipotensivă;



b) baze terţiare cu nucleu ciclopentan-perhidro-fenantrenic sau sterolic propriu-zis.

In această subgrupă sînt incluşi derivaţi foarte importanţi, prin structura lor, pentru semisinteza hormonilor steroizi;



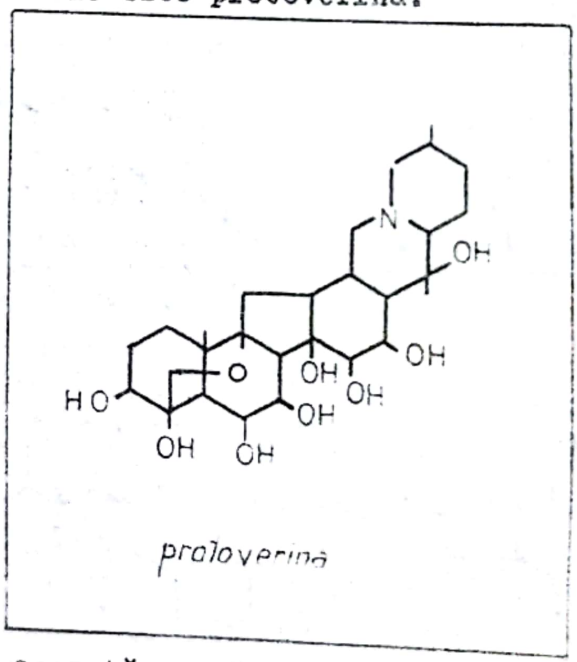


rubijervina *izorubijervina*

c) baze terţiare polihidroxilate.

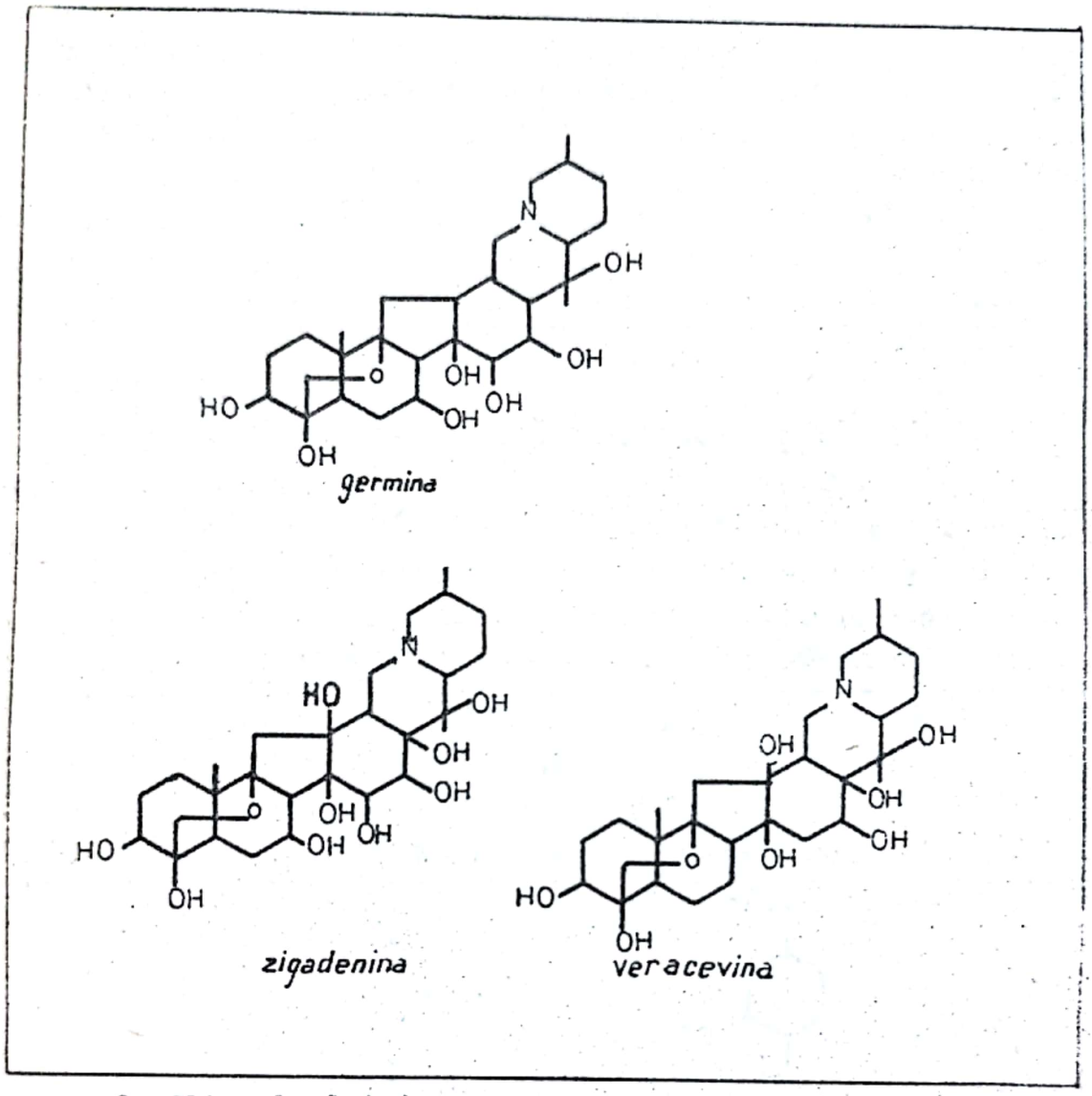
Sînt baze perhidro-benzfluorenice, avînd grefate pe nucleul lor numeroase funcţii oxidril.

Este grupa cea mai importantă de genine deoarece din acestea iau naştere derivaţii cei mai activi farmacodinamic. Cea mai importantă dintre ele este protoverina.



protoverina

Tot din această grupă fac parte şi alcaloizii verina, sinaina şi rubiverina, substanţe izolate de Cionga şi Cucu din produsul recoltat din ţara noastră.



2. Glicoalcaloizi.

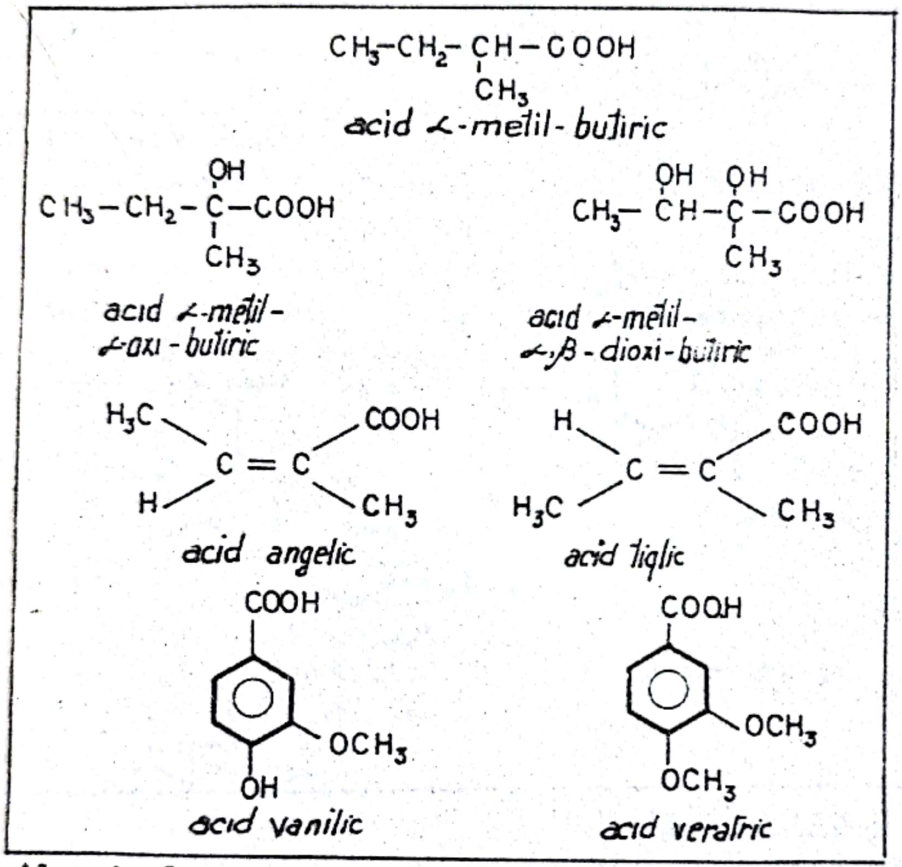
Această grupă cuprinde o serie de combinaţii caracterizate prin glicozidarea oxidrilului din poziţia 3 al unor alcamine prezentate în grupa precedentă. Compuşii glicozidaţi sînt alcaminele mai puţin oxigenate cum ar fi jervina şi veratramina, respectiv pseudojervina şi veratrazina (glucojervina şi glucoveratramina).

De asemenea, de la izorubijervină, prin glicozidare, rezultă izorubijervozina.

3. Alcaloizi esteri.

Cea mai importantă grupă de compuşi chimici este cea a alcaloizilor esteri, deoarece aceştia imprimă produsului acţiunea terapeutică majoră. Din punct de vedere cantitativ, această grupă cuprinde cei mai mulţi reprezentanţi.

Alcaloizii esteri sînt derivaţi ai bazelor terţiare polihidroxilate, ai căror oxidrili sînt esterificaţi cu diferiţi acizi - alifatici sau aromatici - şi anume:

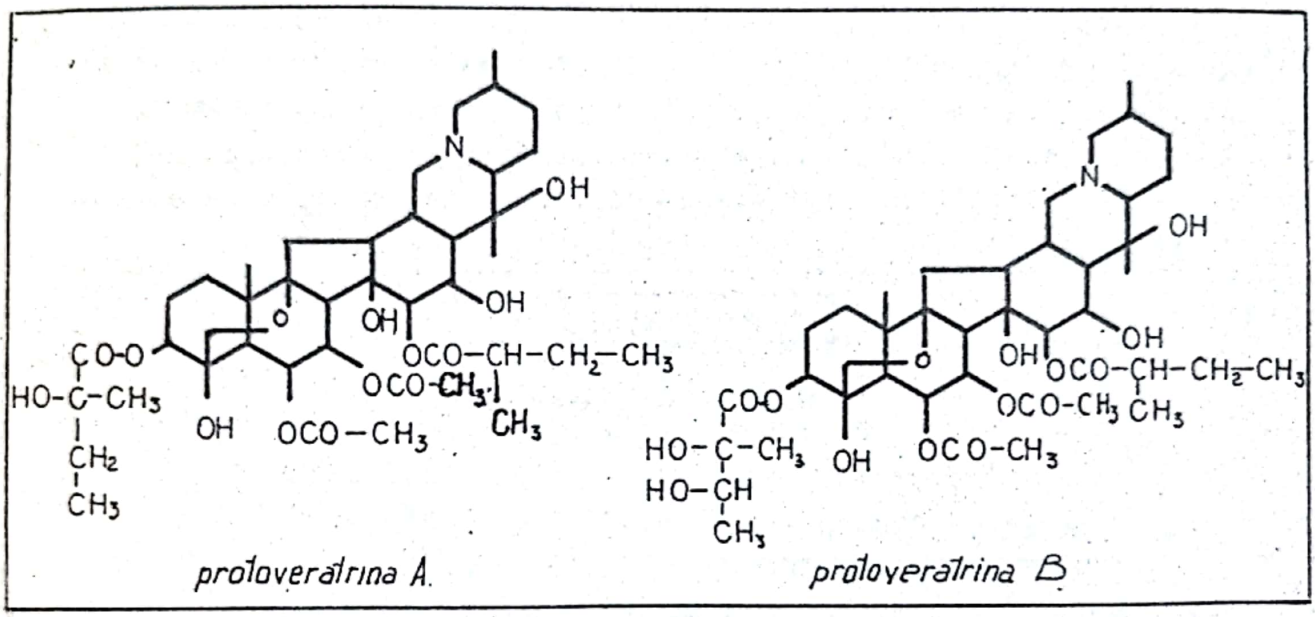


Alcaminele esterificate sînt în număr de patru:

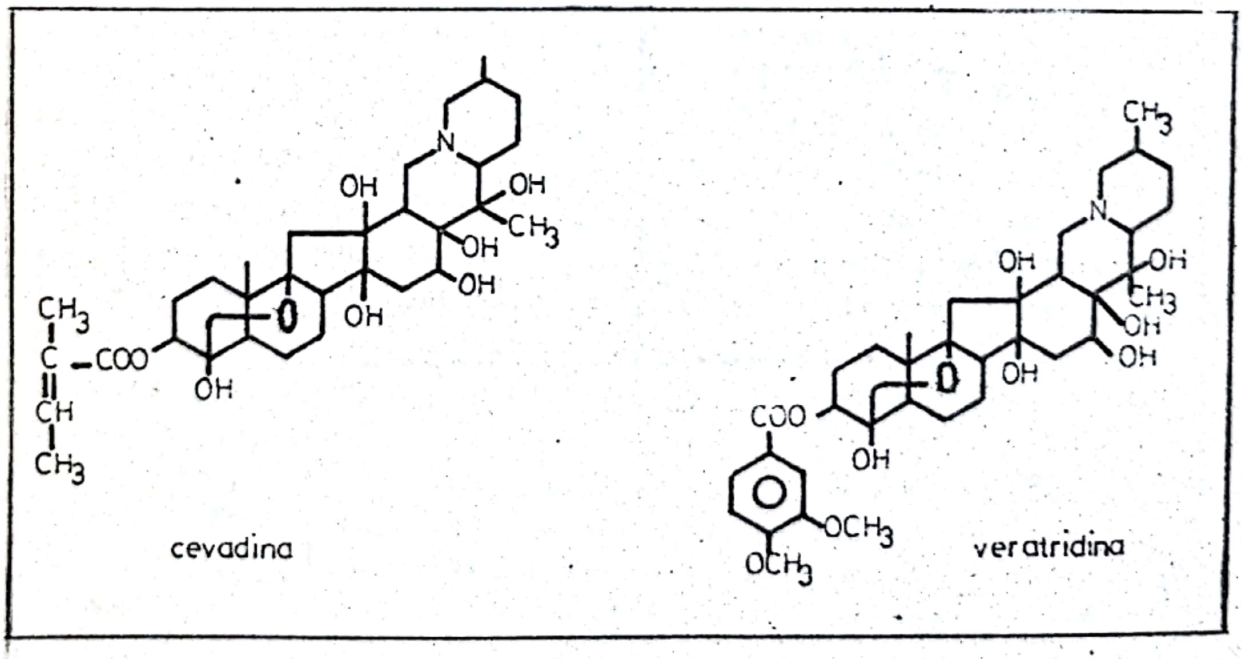
- protoverina,
- zigadenina,
- veracevina,
- germina.

Combinaţiile posibile între cei 8 acizi şi cele patru alcamine sînt numeroase, de aceea această grupă conţine numărul cel mai mare de compuşi.

Ca exemplu vom da structurile protoveratrinelor A şi B, provenite din esterificarea diferită a protoverinei. Acestea sînt totodată şi cele mai active şi mai bine studiate din punct de vedere farmacodinamic.



Alţi alcaloizi esteri mai sînt:
- de la protoverină: protoveratridina,
- de la veracevină : cevadina şi veratridina,

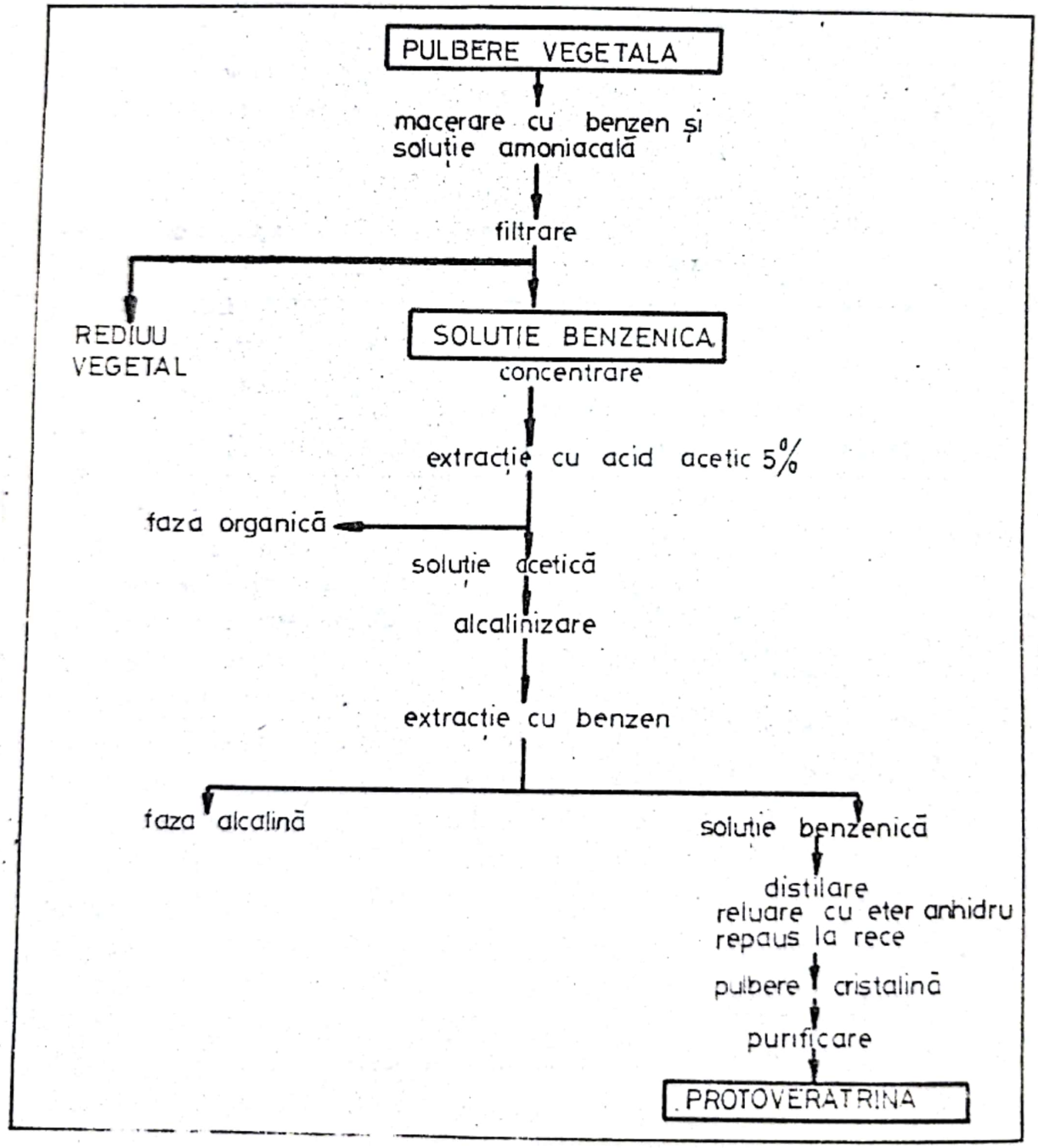


- de la germină: germidina, germitrina, germinitrina, germanitrina, neogerminitrina, germerina.

Extracţia alcaloizilor.

Ţinînd seama de numărul mare de alcaloizi conţinuţi în extractul brut, problema cea mai dificilă este aceea a separării indivizilor chimici dotaţi cu activitate terapeutică.

In acest caz, se utilizează extracţia în contracurent, urmată de fracţionare după procedeul lui Craig, sau prin cromatografie pe coloană.



Identificarea.

O secţiune umectată cu acid sulfuric 80% se colorează în galben portocaliu, apoi în roşu, pe cînd cu acid sulfuric concentrat celulele nesuberificate sau nelignificate se colorează în verde deschis. Cu soluţie de brom-bromurat, în celulele parenchimului, din apropierea endodermei, apare un precipitat amorf.

Dozarea.

Se efectuează gravimetric, după extracţia etero-amoniacală şi purificare.

Există şi o metodă colorimetrică pe baza complexului colorat pe care îl formează cu roşu de clor-fenol (J.Levin-H.Fischbach - 1957).

Acţiune şi întrebuinţări.

Produsul este cunoscut de foarte mult timp fiind folosit sub formă de pulbere ca antireumatic, antigutos, în diverse maladii nervoase. Este emeto-catartic şi iritant pentru mucoase.

După război s-au stabilit proprietăţile hipotensive, vasodilatatoare, precum şi de depresor cardiac şi respirator, ale alcaloizilor săi. Aceasta a făcut ca în perioada 1950-1960, din Rhizoma Veratri să se obţină medicamente foarte mult căutate. După aplicarea sa pe scară largă în tratamentul bolilor cardiovasculare, îndeosebi a preparatelor pure pe bază de protoveratrină A şi B, sub formă de maleat, s-a constatat că doza terapeutică este foarte apropiată de doza toxică. Acest defect a provocat numeroase accidente medicamentoase, ceea ce a restrîns astăzi mult aplicabilitatea sa. In tot cazul în ţara noastră, medicamentul obţinut din materie primă indigenă (Hipoveral) a fost retras din circuit. Nu se prepară forme galenice din produsul vegetal. Se foloseşte exclusiv sub forma alcaloizilor puri condiţionaţi sub formă de comprimate.

Amestecul de alcaloizi din Veratrum mai au şi o acţiune toxică faţă de animalele cu sînge rece. Pentru această calitate extractele sau tincturile de produs se folosesc drept insecticide în medicina veterinară. In aceleaşi scopuri, în America de Nord, au fost folosiţi rizomii de la specia Veratrum viridis.

Alcaloizi cu nucleu sterolic utilizaţi în semisinteza hormonilor steroizi.

După cel de al doilea război mondial, cînd terapia cu hormoni steroizi a luat un mare avînt, devenind alături de antibiotice medicaţia nr.1 a terapiei, s-a pus foarte acut problema obţinerii acestor hormoni în cantităţi suficiente. Extracţia din glande animale a acestor substanţe a fost abandonată din cauza randamentelor extrem de mici şi a preţului de cost foarte ridicat, datorită metodelor laborioase de izolare şi purificare.

In schimb, au fost obţinute cu mult mai uşor diferite substanţe de origine vegetală cu nucleu sterolic şi care prin procese semi- sau biosintetice conduc rapid la hormoni corticosteroizi, sexuali, sau mai de curînd, la cei anabolizanţi.

Amănunte în legătură cu transformarea acestor substanţe sterolice în hormoni vor fi, date mai pe larg, la capitolul saponozidelor.

Vom prezenta, în cele ce urmează, cîteva date în legătură cu o serie de alcaloizi sterolici care sînt folosiţi pentru semisinteza hormonilor.

Ii vom prezenta în următoarea ordine sistematică:

1. alcaloizi din Solanaceae,
2. alcaloizi din Apocynaceae,
3. alcaloizi din Liliaceae.

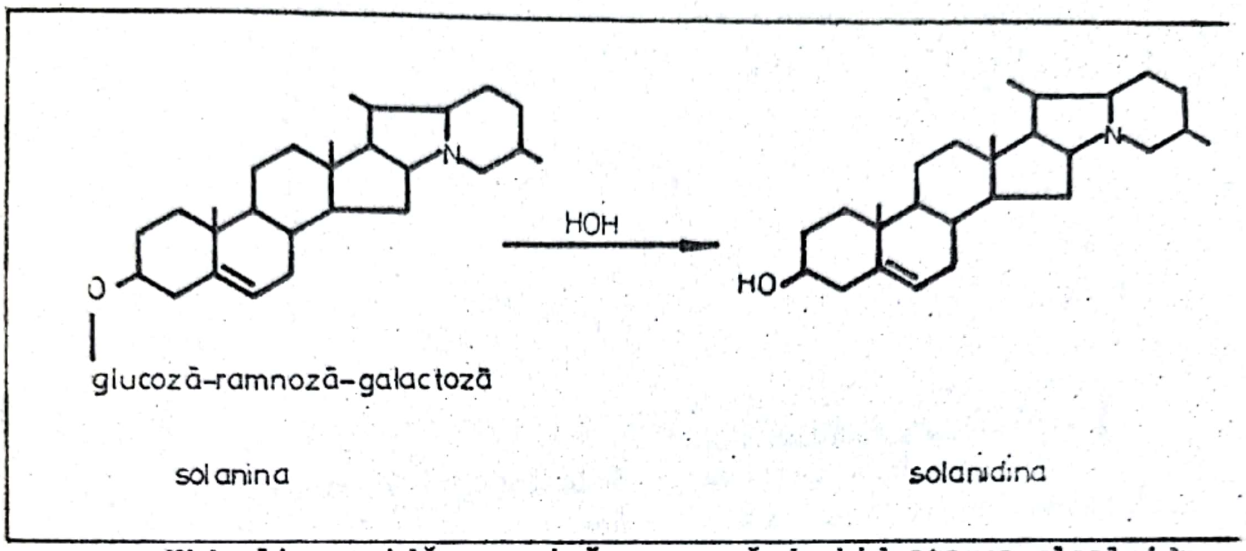
1. Alcaloizi din Solanaceae.

a) Grupa solanidinei.

Grupa solanidinei se referă la alcaloizii cu structură asemănătoare solanidinei, alcaloid obţinut prin hidroliza glicoalcaloidului solanina.

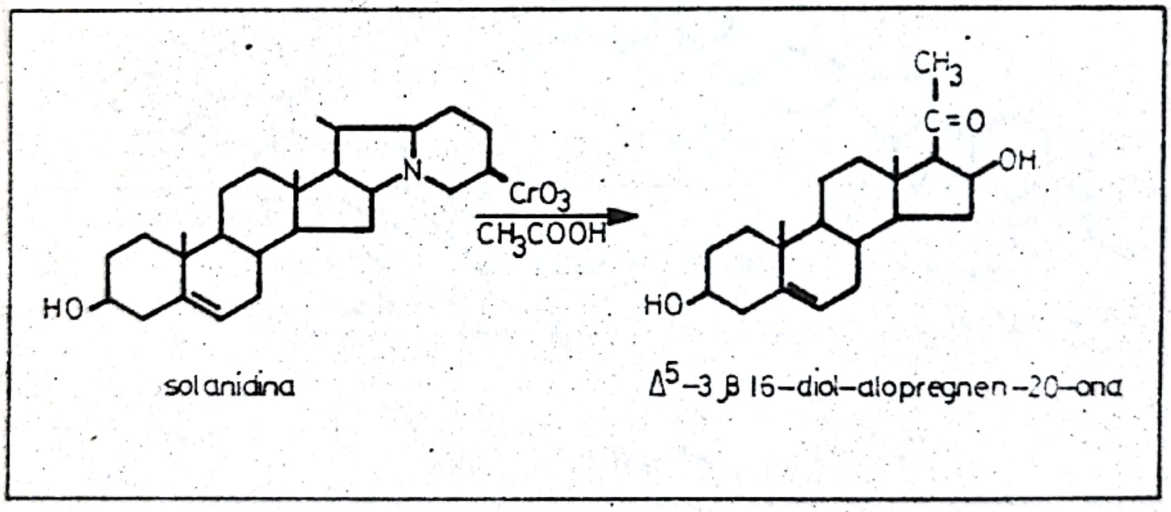
Solanina a fost identificată într-o serie de specii ca Solanum tuberosum, Solanum lycopersicum, Solanum aviculare, Sola-

num laciniatum etc.



Hidroliza acidă, energică, provoacă deshidratarea alcaloidului ceea ce se evită prin efectuarea unei etanolize (alcool etilic acidulat cu acid clorhidric).

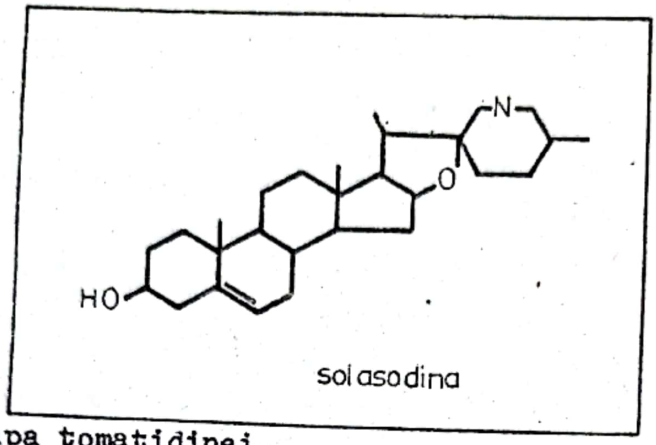
Prin oxidarea solanidinei se ajunge la produși intermediari propici semisintezei hormonilor steroizi.



Din aceeași grupă mai fac parte și solasodina, genuina solasoninei, glicoalcaloid din fructele de Solanum aviculare și Solanum laciniatum și care are aceeași catenă glucidică ca solanina.

Solanum laciniatum, specie tropicală, a fost aclimatizat la noi în țară în cadrul lucrărilor efectuate la ICSMCF pentru

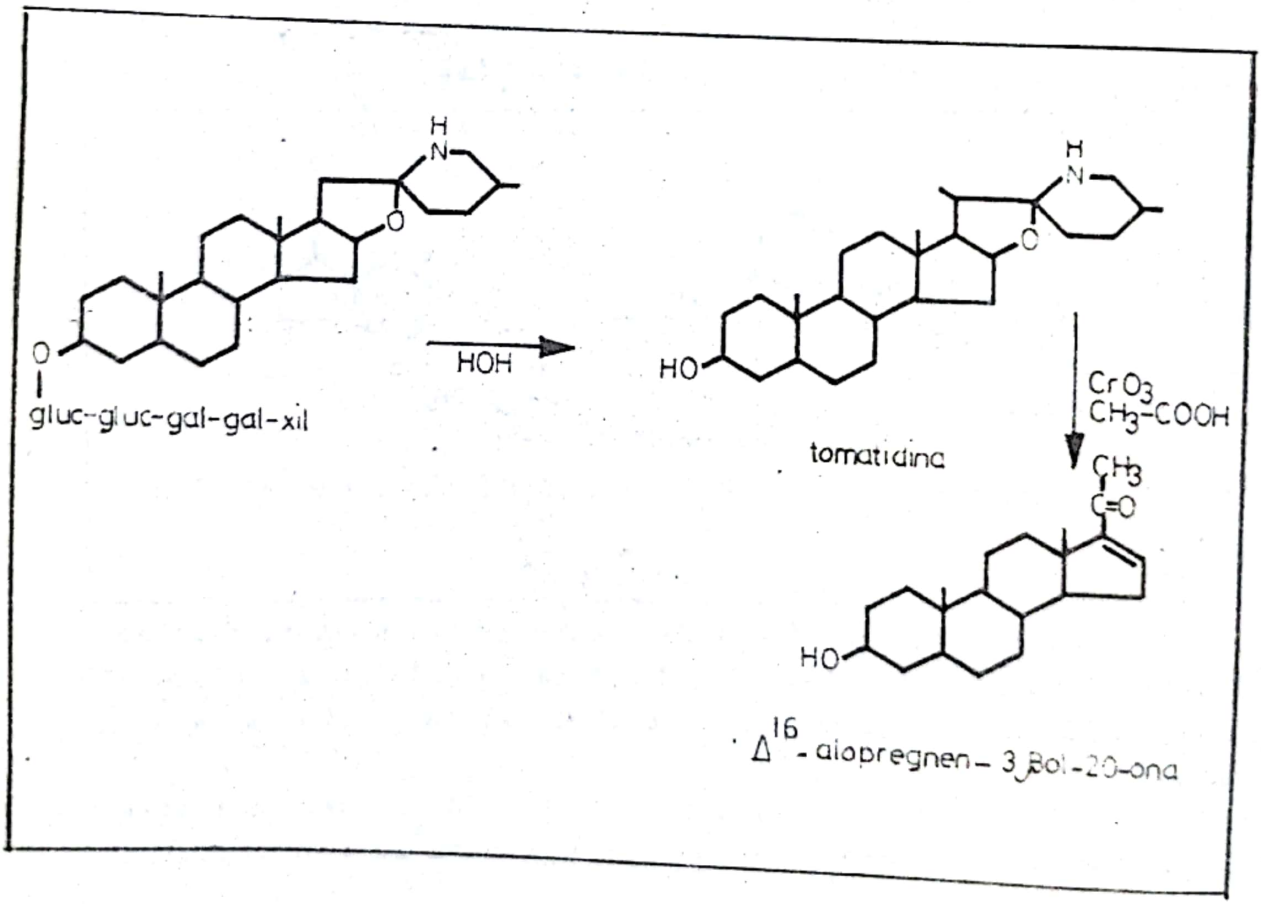
obținerea de materii prime vegetale ca surse de substanțe sterolice.



solasodina

b) Grupa tomatidinei.

In frunzele de tomate (Solanum lycopersicum) se găsește un glicoalcaloid tomatina care poate să ajungă pînă la 1% din substanța uscată a frunzelor. Prin hidroliza tomatinei se pune în libertate agliconul tomatidina, utilizat pentru semisinteza-progesteronei.

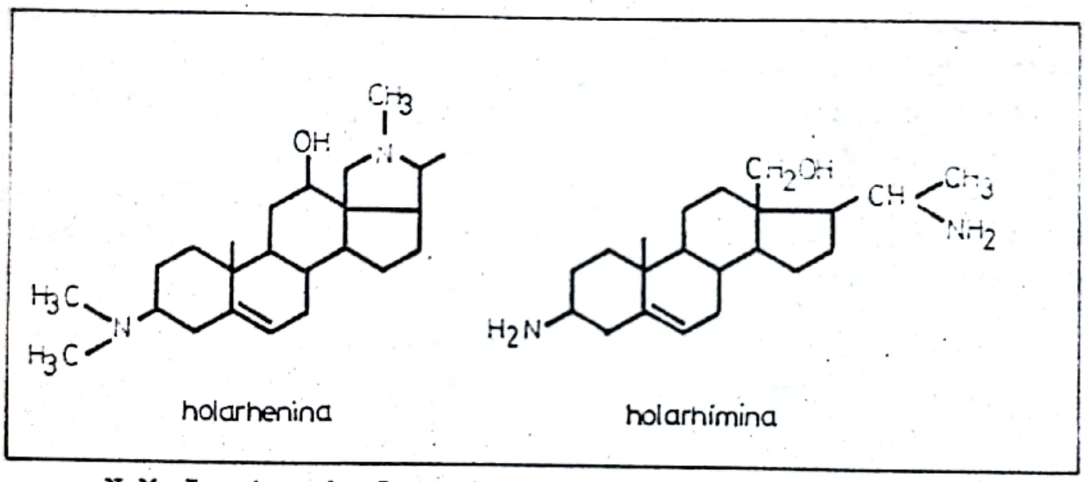


Δ^{16} - diopregnen - 3 β ol - 20 - ona

2. Alcaloizi din Apocynaceae.

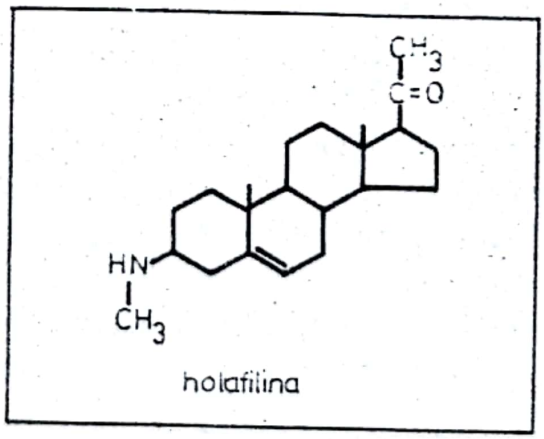
Reprezentanţii acestei familii sînt bogaţi în principii active, preţioase pentru terapeutică, ca glicozidele cardiotonice din speciile de Strophanthus şi Acocanthera, alcaloizi derivaţi de iohimban ca cei din Rauwolfia, precum şi alcaloizii cu structură steroidică.

Dintr-o serie de specii exotice, originare din Africa, cum sînt Holarrhena antidysenterica şi Holarrhena floribunda au fost izolaţi o serie de alcaloizi, studiaţi în Anglia, Germania, Cehoslovacia. Structura acestor alcaloizi este interesantă, prin substituţia la C 18, aşa cum se poate constata la holarhenină şi holarhiminã.



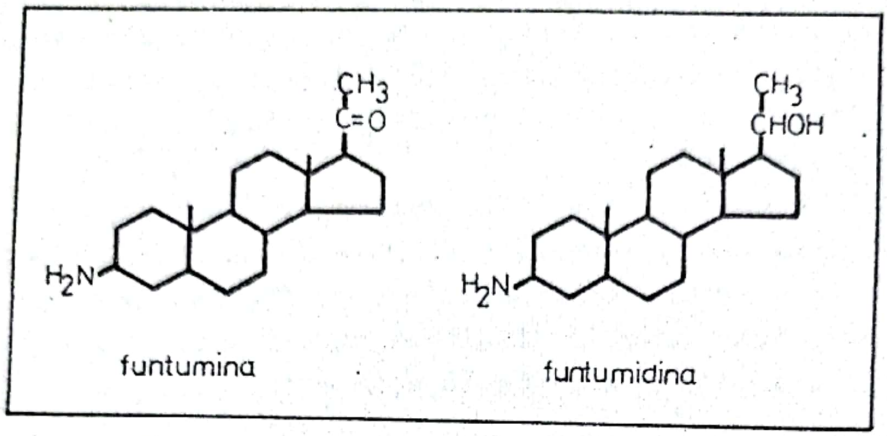
holarhenina holarhimina

N.M. Janot a izolat din aceste specii amine cetonice foarte interesante, cu structură asemănătoare progesteronei, dintre care dăm ca exemplu holafilina.



holafilina

Din frunzele speciilor de Funtumia (Funtumia latifolia, Funtumia africana) au fost izolaţi alcaloizi cu structură aminocetonică, ca funtumina şi funtumidina, în concentraţii de pînă la 4%.

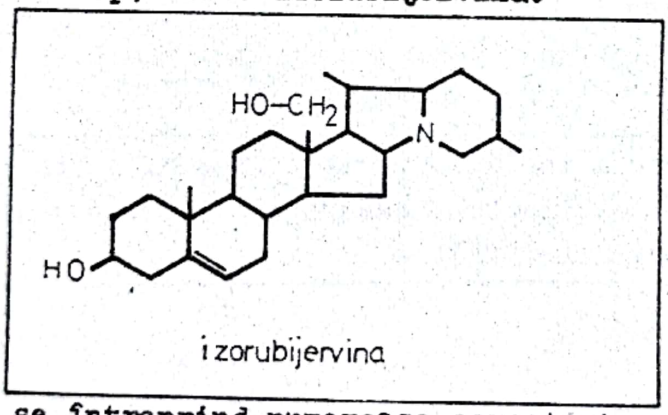


funtumina funtumidina

Aceşti alcaloizi sînt foarte importanţi pentru obţinerea hormonilor steroizi deoarece, în procesul de semisinteză, necesită foarte puţine operaţii pentru a fi transformaţi în corpii doriţi.

3. Alcaloizi din Liliaceae.

Si alcaloizii din Veratrum au fost utilizaţi pentru sinteze parţiale de hormoni, datorită structurii lor care se pretează la aceasta. Dintre alcaloizii conţinuţi în Veratrum cel mai utilizat în acest scop, a fost izorubijervina.



izorubijervina

Astăzi se întreprind numeroase cercetari pentru descoperirea de noi substanţe cu nucleu sterolic. In această direcţie literatura de specialitate abundă în lucrări de fitochimie care zilnic aduc la lumină noi alcaloizi sterolici. Totuşi, cu toate structurile lor foarte interesante nu au reuşit să întreacă - în această direcţie - concurenţa saponozidelor sterolice.

TIOGLICOZIDE SI GLICOZIDE CIANOGENETICE

Deşi aceste două grupe de principii active, în alte procedee de clasificare, ca de altfel şi în actuala programă analitică a disciplinei de farmacognozie, sînt trecute în marea clasă a glicozidelor, noi le vom studia după capitolul alcaloizilor, din mai multe motive.

In primul rînd, atît tioglicozidele cît şi glicozidele cianogenetice derivă din punct de vedere biogenetic din aminoacizi, ca şi alcaloizii, luînd naştere din precursori aminoacizi în urma unor reacţii biochimice parţial comune pentru cele două grupe de substanţe.

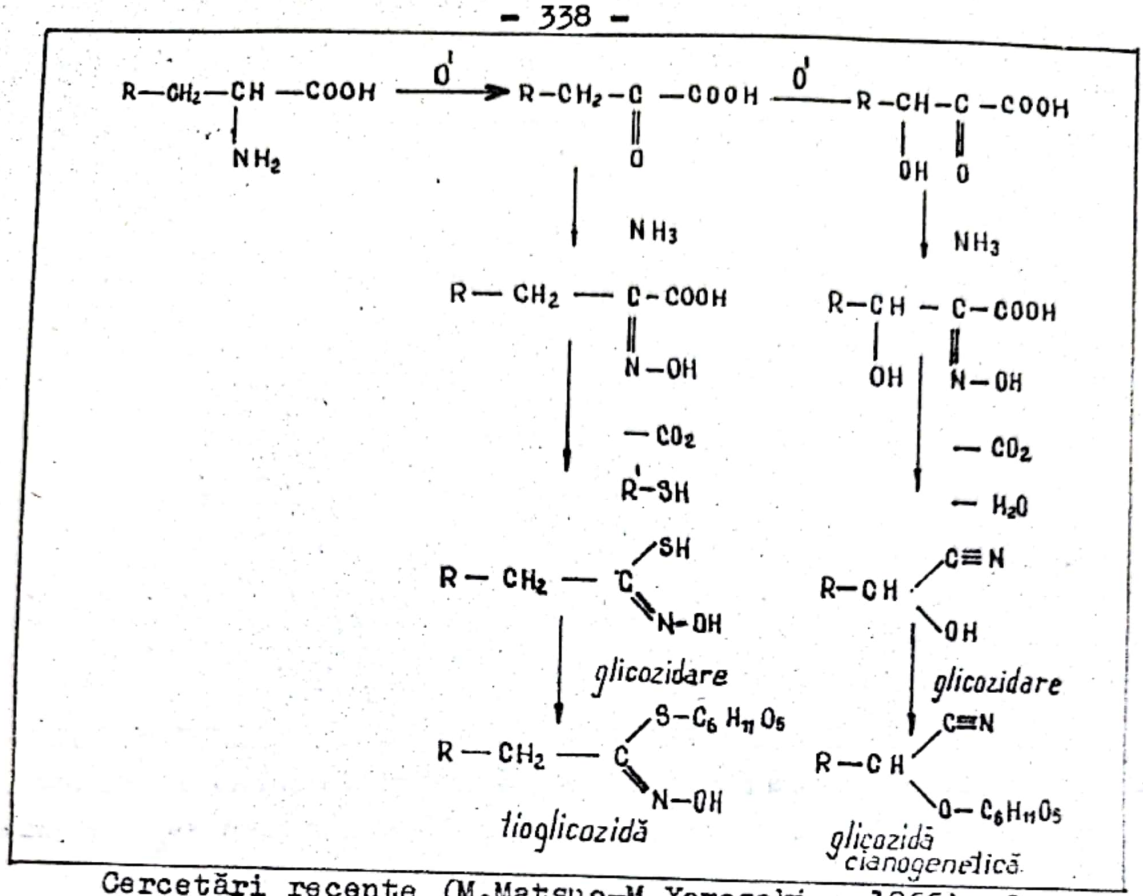
Pe de altă parte, deşi în plante ele se găsesc sub formă glicozidată, din punct de vedere farmacodinamic acţionează în cu totul altă formă chimică, ca urmare a degradării lor enzimatice.

Aplicînd în continuare criteriul de clasificare biogenetică, se justifică plasarea acestor principii active la sfîrşitul capitolului derivaţilor proveniţi din metabolismul aminoacizilor.

De altfel, pînă nu de mult, structura chimică a celor două forme de principii active era interpretată în mod eronat şi abia lucrările din ultimii ani, privind biogeneza lor au stabilit înrudirea dintre ele.

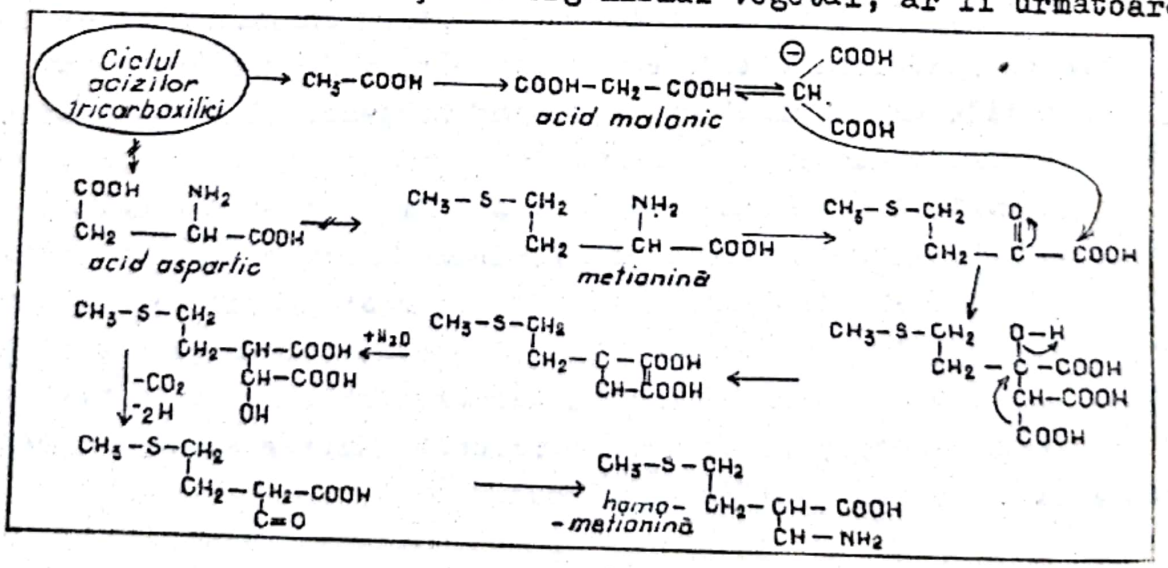
Cercetările în care s-au folosit aminoacizi ^{14}C marcaţi au demonstrat, că ambele grupe iau naştere în organismul vegetal din aminoacizi alifatici, în urma unor reacţii de oxidare şi aminare comune, după care urmează reacţii specifice, în care are loc aportul de grupări SH şi ulterior, glicozidarea.

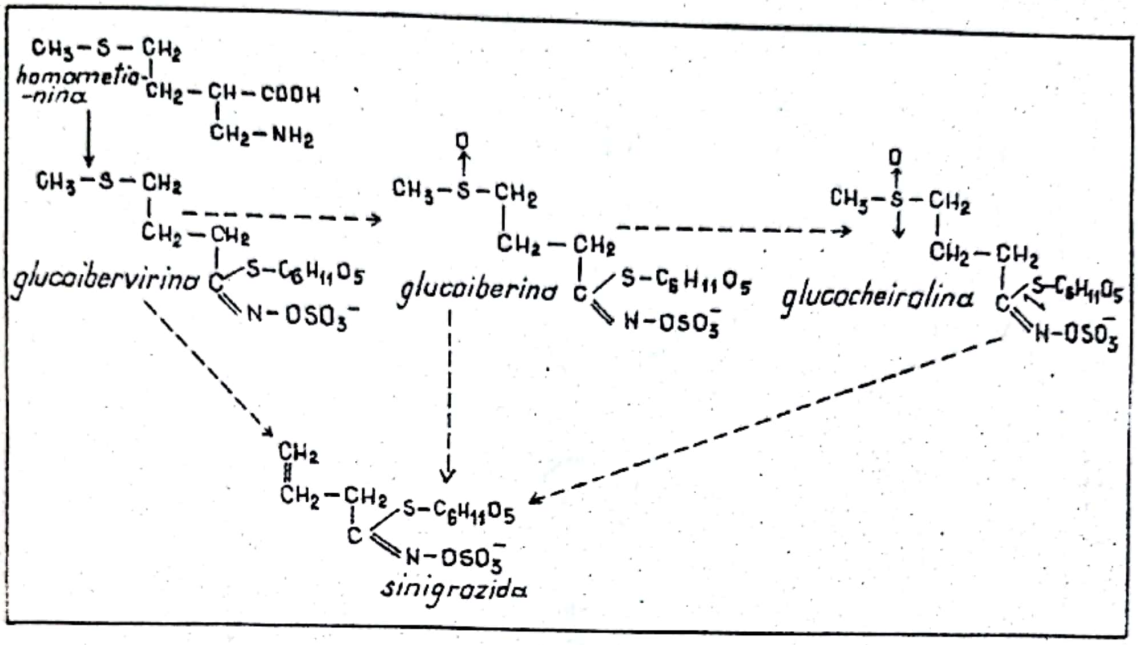
Cele expuse mai sus pot fi rezumate într-o schemă biogenetică, pe care o vom reda la pag.338.



Cercetări recente (M.Matsuo-M.Yamazaki - 1966) efectuate cu substanţe ^{14}C marcate au demonstrat, că aminoacidul alifatic care pare a fi precursorul imediat în biosinteza glicosinapidelor este homometionina.

După aceşti autori, schema biogenetică,completată de lucrările lui M.D.Chisholm şi L.R.Wetter (1966), conform căreia se formează aceste substanţe în organismul vegetal, ar fi următoarea:





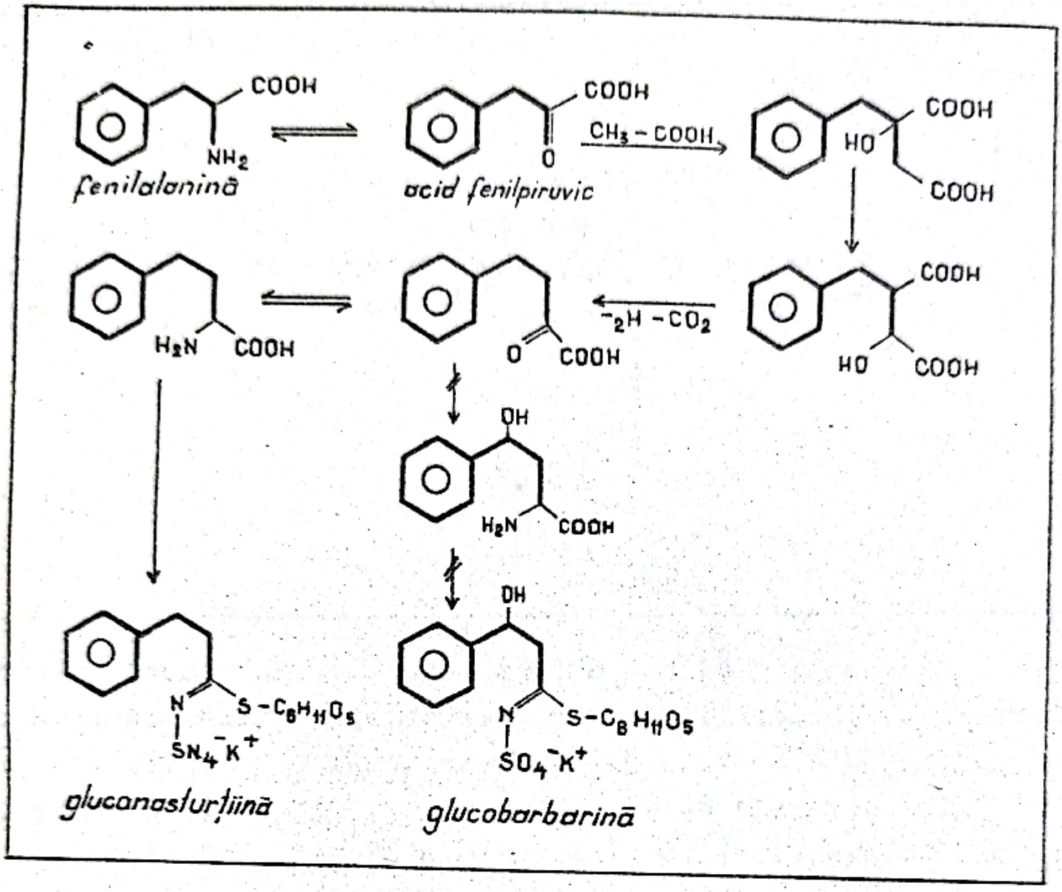
Dar așa cum au demonstrat cercetări anterioare celor descrise (E.W.Underhill - 1965), există posibilitatea formării unor astfel de substanțe și din aminoacizi aromatici.

In lucrările sale de biosinteză, Underhill administra unor plantule (Nasturtium officinale și Reseda luteola) diferiți aminoacizi ^{14}C marcați, urmărind rata de încorporare a radioactivității în glicosinapidele formate (gluconasturtiina și glucobarbarina).

Administrînd DL-fenilalanina-2-^{14}C și DL-γ-fenilbutirină-2-^{14}C, observă un fapt deosebit de interesant și anume, că rata de încorporare a fenilalaninei în glicosinapidele urmărite este mult mai mică (și nesemnificativă) în timp ce încorporarea ^{14}C a γ-fenilbutirinei se face în proporție foarte mare.

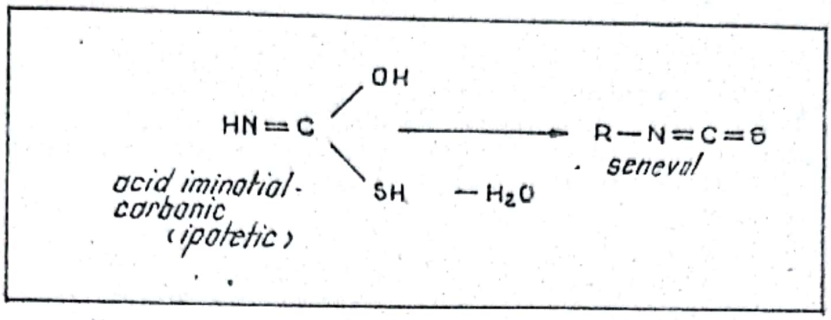
Aceste observații duc la concluzia că glicosinapidele s-ar putea forma în plante și din fenilalanină, cu condiția transformării prealabile a acesteia în γ-fenilbutirină, conform schemei redate în pag.340.

Trebuie remarcat însă faptul, că pînă în prezent nu s-a putut dovedi prezența γ-fenilbutirinei ca atare în organismele vegetale.

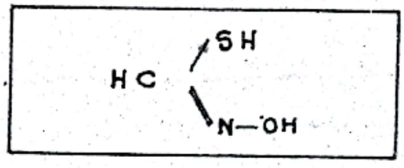


Ţinînd seama de originea lor biogenetică, tioglicozidele sînt impropriu denumite şi senevolglicozide, aşa cum se întîlneşte în unele lucrări sau tratate, deoarece ele nu reprezintă glicozide ale senevolilor. Senevolii apar abia în urma degradării enzimatice, în care are loc totodată şi o transpoziţie intramoleculară.

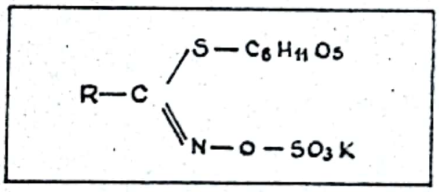
Tioglicozidele (glicozinolate, glicosinapide sau senevolglicozidele) erau considerate pînă nu de mult, aşa cum stabilise Gadamer încă din 1897, drept derivaţi ai acidului ipotetic iminotiol-carbonic şi care prin hidroliză enzimatică puteau conduce la senevoli, constituenţii esenţei de muştar.



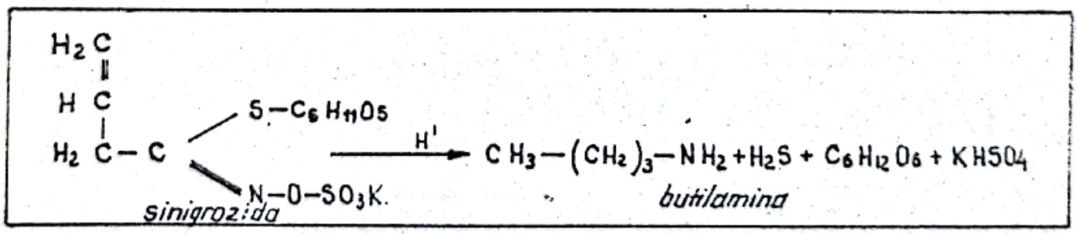
Cercetări recente au demonstrat că structura de mai sus nu corespunde realităţii şi că tioglicozidele sînt esterii substituiţi ai acidului izo-tio-hidroxamic,



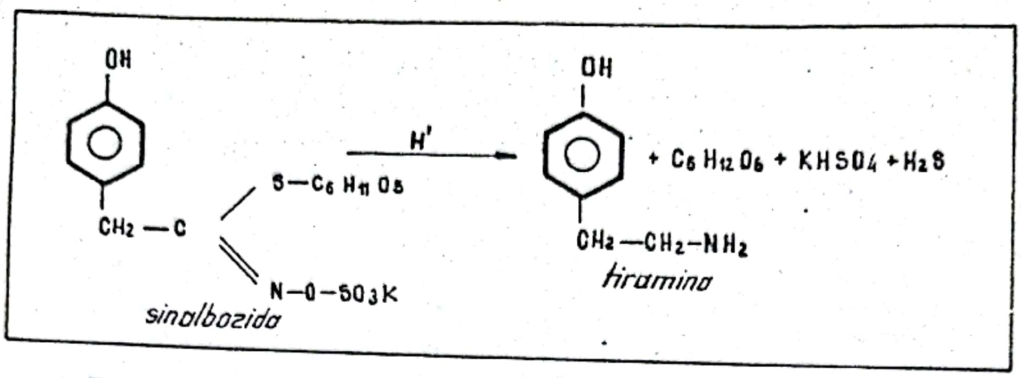
în care substituţiile, glicozidarea şi esterificarea se produc în modul următor:



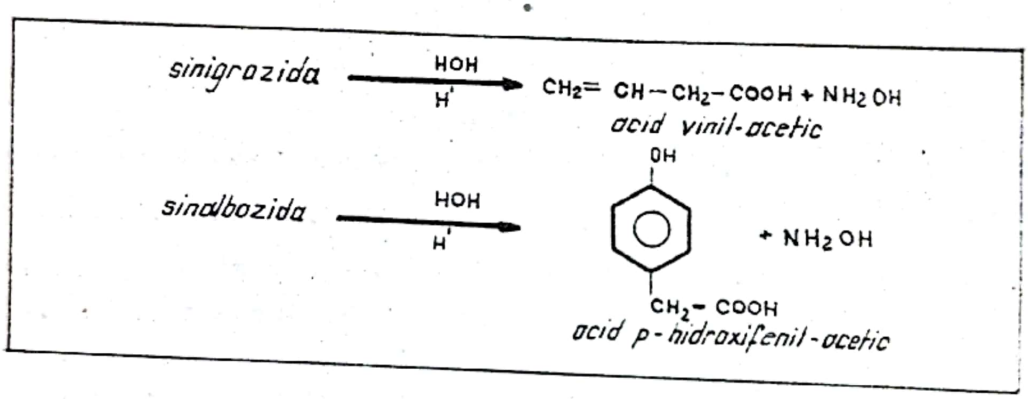
In sprijinul acestei structuri stau o serie de reacţii ca hidrogenoliza sinigrozidei cu Raney-nichel ce conduce la butilamină şi care după structura indicată de Gadamer nu ar putea furniza acest compus.



In mod cu totul analog de la sinalbozidă (sinalbină) tioglicozida din seminţele de muştar alb - se obţine tiramina.

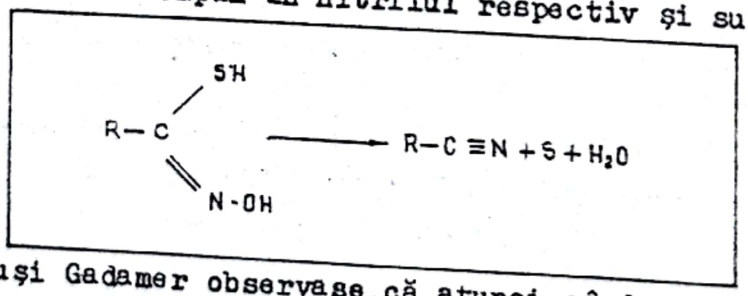


Prin hidroliza acidă, ambele glicozide conduc la acid vinil-acetic şi respectiv p-hidroxi-fenilacetic, alături de hidroxilamină.



In aceleaşi condiţii, după vechea structură ar fi trebuit să se obţină derivaţi ai acidului izotiocianic.

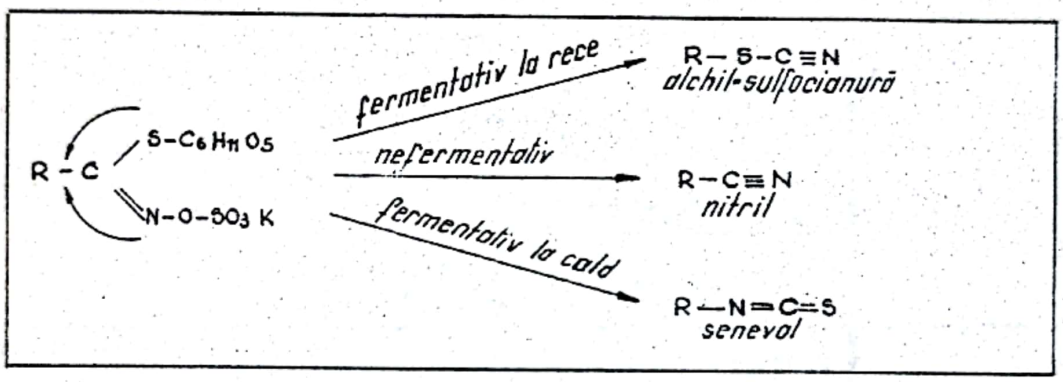
Noua formulă mai explică şi frecvenţa observaţiei că glicosinapidele se descompun în nitrilul respectiv şi sulf elementar.



Insuşi Gadamer observase,că atunci cînd antrena cu vapori de apă planta pulverizată,obţinea esenţa de muştar, pe cînd atunci cînd antrenarea era efectuată pe părţi de plantă, sau pe bucăţi mai mari,obţinea mai ales nitrilul.

Fenomenul se explică prin aceea, că atunci cînd planta nu a fost pulverizată, enzima conţinută în celulele plantei nu are posibilitatea să acţioneze şi structura hidroxamică conduce la obţinerea nitrilului.

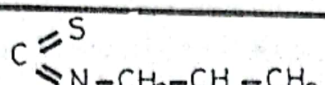
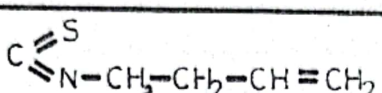
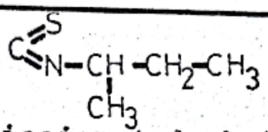
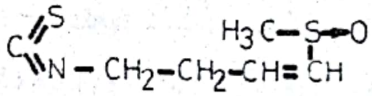
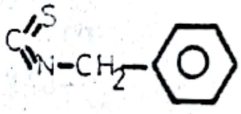
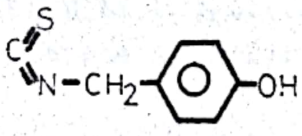
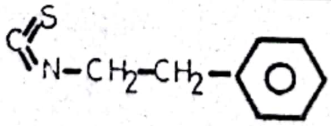
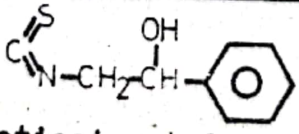
Se admite, că atunci cînd acţionează enzima mirozinaza se produce, odată cu hidroliza şi o regrupare enzimatică (tip regrupare Lossen) după modelul următor:



Alchil-sulfocianurile R-S-C≡N (izomeri ai senevolilor) s-ar forma tot în urma unei regrupări enzimatice a tioheterozidelor, formarea lor avînd loc mai ales la rece şi tot ele ar explica apariţia guşei la oamenii şi animalele ce se hrănesc multă varză, deoarece ionii SCN^- au o acţiune puternic inhibă asupra formării hormonului tiroidian, împiedicînd iodurarea normală a tirozinei, la diiodotirozină (H.D.Stachol - 1961).

In urma hidrolizei enzimatice la cald a tioheterozidelor se obţin uleiuri de tipul esenţie de muştar, care sînt nişte senevoli.

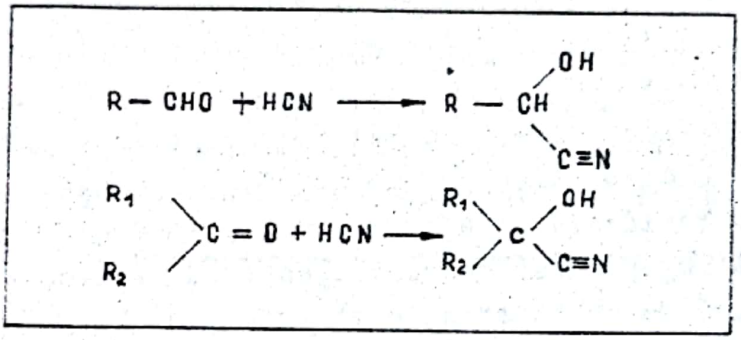
După tipul glicozidei şi originea vegetală se mai cunosc următorii senevoli redaţi în tabelul de la pag.344.

GLUCOZIDA	SENEVOL	PLANTA PRODUCATOARE
SINIGROZIDA (sinigrina)	 izotiocianat de aliI (alil senevol)	Brassica nigra Brassica juncea Cochlearia armoracia
NAPINOZIDA (gluconapina)	 izotiocianat de crotonil (butenil-3-senevol)	Nasturtium officinale Raphanus sativus
COCHLEAROZIDA (glucocochlearina)	 izotiocianat de butil (butil-2-senevol)	Cochlearia armoracia
RAFANOZIDA (glucorafanina)	 sulforafen	Raphanus sativus
TROPEOLINOZIDA (glucotropeolina)	 izotiocianat de benzil (benzil senevol)	Lepidium sativum Nasturtium officinale Tropeolum majus
SINALBOZIDA (glucosinalbina)	 izotiocianat de p-OH-benzil	Brassica alba
NASTURTOZIDA (gluconasturţiina)	 izotiocianat de fenil-etil	Nasturtium officinale
BARBAROZIDA (glucobarbarină)	 izotiocianat de fenil-2-OH-etil	Reseda luteola Barbarea vulgaris

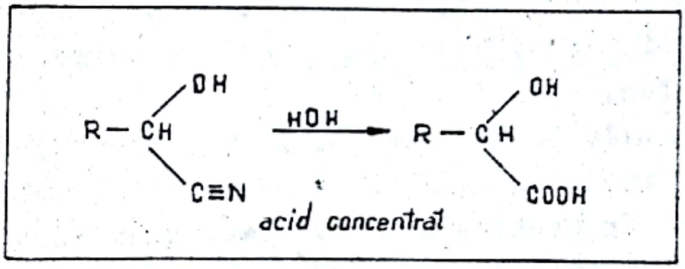
Scanned with OKEN Scanner

Heterozidele cianogenetice sînt cianhidrinele unor aldehide sau cetone care prin hidroliză pun în libertate aldehida sau cetona respectivă alături de acid cianhidric. Ele sînt substanţe foarte labile.

Legătura glicozidică este stabilită prin intermediul oxidrilului cianhidrinei.



Dianhidrinele de tipul celor de mai sus, mai pot fi considerate drept nitrilii unor α -hidroxi-acizi, la care se poate ajunge prin hidroliză cu ajutorul acizilor concentraţi.



Heterozidele cianogenetice sînt mult mai puţin răspîndite şi cu structură mult mai puţin variată decît a tioheterozidelor.

Ambele tipuri de glicozide pot fi extrase ca atare din materialul vegetal, cînd se prezintă ca substanţe cristalizate, incolore, stabile, solubile în apă.

Cele mai răspîndite heterozide cianogenetice vor fi studiate la produsele respective, pe cînd ca produs cu tioheterozide se va descrie numai muştarul.

SEMEN SINAPIS NIGRAE

Muştarul negru.

Muştarul negru reprezintă seminţele recoltate de la Brassica nigra (sinonim Sinapis nigra) din familia Cruciferae.

Recoltarea.

Se efectuează odată cu maturizarea primelor fructe, cînd se coseşte planta în întregime, se usucă, se bate, iar apoi se selecţionează seminţele cu ajutorul vînturătoarelor şi trioarelor. Datorită importanţei economice, cultura şi recoltarea muştarului se bucură de multă atenţie şi este pusă la punct în cadrul unor C.A.P. specializate în acest scop. Selecţionarea se face mai mult la nivelul întreprinderilor de plante medicinale.

Caractere macroscopice.

Seminţele sînt mici, de formă sferică sau uşor eliptică, cu suprafaţa reticulată. Umectate cu apă, se acoperă cu un strat subţire de mucilag.

Dimensiunile lor nu trec de 2 mm diametru; culoarea este brun roşcată, sînt lipsite de miros, iar gustul este la început amărui, apoi înţepător, arzător. Dacă sînt zdrobite într-un mojar cu puţină apă atunci dezvoltă un miros caracteristic, de muştar.

Caractere microscopice.

O secţiune transversală este ocupată în cea mai mare parte de cele două cotiledoane voluminoase şi embrion, partea caracteristică fiind formată din tegumentul seminal, subţire. Tegumentul este alcătuit dintr-o epidermă subţire, transparentă, sub care se găseşte plasată o hipodermă constituită din celule mari, sub formă de cupă. Sub hipodermă şi printre celulele sale, se inserează celulele îngroşate ale unui ţesut mecanic (fibre), aşezate ca o palisadă, după care urmează un strat de celule pigmentare, încărcate cu un conţinut brun-portocaliu.

Scanned with OKEN Scanner

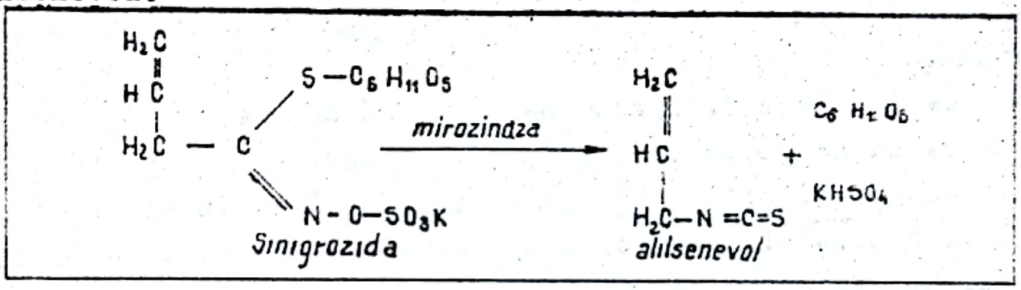
Toate aceste 4 straturi formează împreună un complex care în pulbere prezintă un aspect caracteristic, constituind aşa zisele fragmente de mozaic.

In afară de acestea, în pulberea clarificată cu cloralhidrat lasă să se observe numeroase fragmente de parenchim provenind din ţesuturile cotiledoanelor.

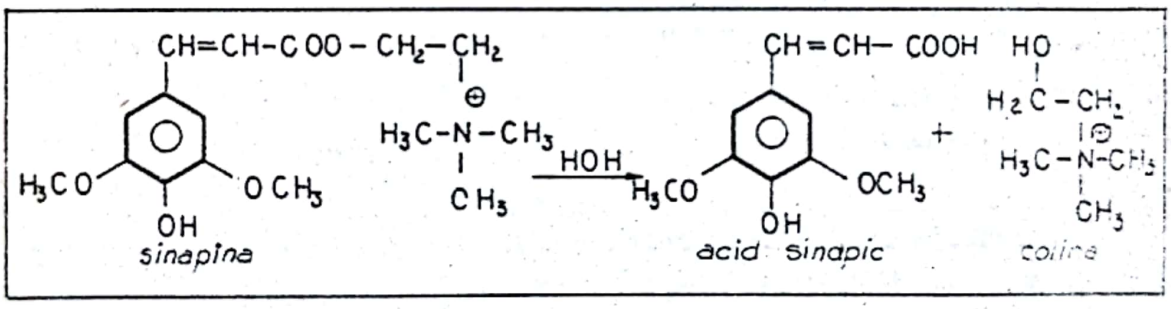
Compoziţia chimică.

Principiul activ al seminţelor de muştar negru este o tioglicozidă denumită sinigrozida, în cantitate de 1-2%.

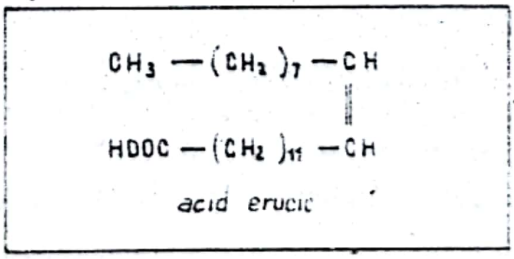
Sub acţiunea mirozinazei, enzimă plasată în alte celule decît glicosinapida, aceasta se hidrolizează şi apoi trece în alilsenevol.



Conţine un alcaloid denumit sinapina şi care este esterul acidului sinapic cu colina.



In seminţe s-au mai pus în evidenţă, fitina care este sarea de calciu şi magneziu a acidului inozithexafosforic, precum şi mucilag şi 30-35% ulei gras format din glicozidele acizilor erucic, oleic şi linoleic.



Identificarea.

Prin triturare cu apă, seminţele de muştar dezvoltă mirosul caracteristic, înţepător, iritant, de esenţă de muştar.

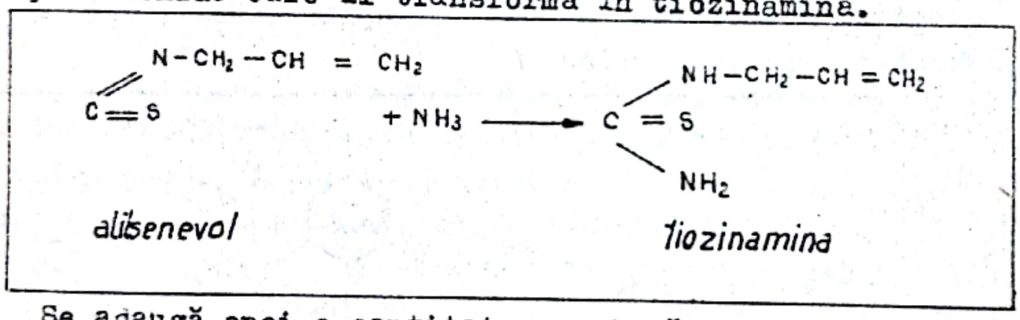
Localizarea.

Secţiunile în seminţele de muştar se degresează cu eter de petrol pentru îndepărtarea grăsimilor, apoi sînt supuse acţiunii mirozinazei. La tratare cu un colorant pentru grăsimi, celulele ce conţin alilsenevol se vor colora. Dacă se tratează cu soluţie de acid tartric, în celulele ce conţin sinigrozida vor apare cristale prismatice de bitartrat de potasiu.

Dozarea.

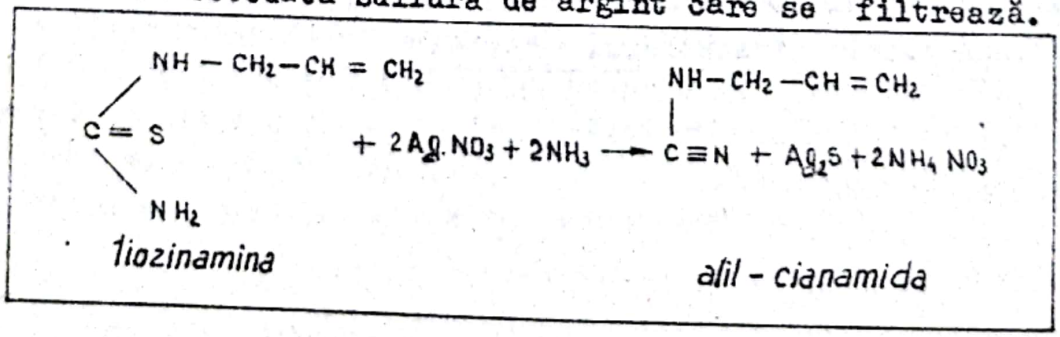
F.R.VIII prevede metoda de dozare argentometrică, cea mai utilizată dealtfel. Prin această metodă se determină alilsenevolul.

Seminţele pulverizate se amestecă cu o cantitate de apă, se lasă să se macereze la cald pînă la hidroliza completă a sinigrozidei. Se distilă produsul de hidroliză şi în apele de distilare ce conţin alilsenevolul se adaugă alcool pînă la dizolvare, apoi amoniac care îl transformă în tiozinamină.



Se adaugă apoi o cantitate exact măsurată de soluţie 0,1 N de azotat de argint şi excesul de argint se titrează cu rodanat de amoniu în prezenţa alaunului feri-amoniacal ca indicator.

Azotatul de argint transformă tiozinamina în alilcianamidă, depunîndu-se totodată sulfura de argint care se filtrează.



Tiozinamina poate fi determinată şi iodometric.

Seminţele de muştar trebuie să furnizeze cel puţin 0,7% alilsenevol.

Intrebuinţări.

Sub formă de cataplasme, seminţele de muştar se folosesc pentru proprietăţile lor rubefiante. Ele se aplică sub formă de făină de muştar (Farina Sinapis) sau sub forma unor bucăţi de hîrtie pe care făina de muştar a fost fixată cu ajutorul unei soluţii de cauciuc (Charta sinapisata).

Mai servesc pentru obţinerea uleiului gras şi a esenţei de muştar (Aetheroleum Sinapis). Acesta este un lichid incolor sau galben deschis, limpede, fluid, cu miros foarte iritant, care irită şi roşeşte pielea.

SEMEN AMYGDALI

Amygdali semen

Migdale.

Se înţeleg sub această denumire cotiledoanele seminţelor de Amygdalus communis (sinonim Prunus amygdalis) din familia Rosaceae, migdalul.

Originar din Turkestan, arbustul se găseşte la noi doar cultivat.

Caractere macroscopice.

Cotiledoanele sînt oval oblungi, turtite, acoperite cu un tegument brun gălbui. La un capăt sînt rotunjite, corespunzător salazei, iar la celălalt, ascuţite - micropilul.

In urma îndepărtării tegumentului se obţin cotiledoanele care sînt albe, plan convexe, cu aceeaşi formă ca şi seminţele întregi.

Sînt lungi de 2-4 cm şi late de 1-2 cm.

Migdalul prezintă două varietăţi:

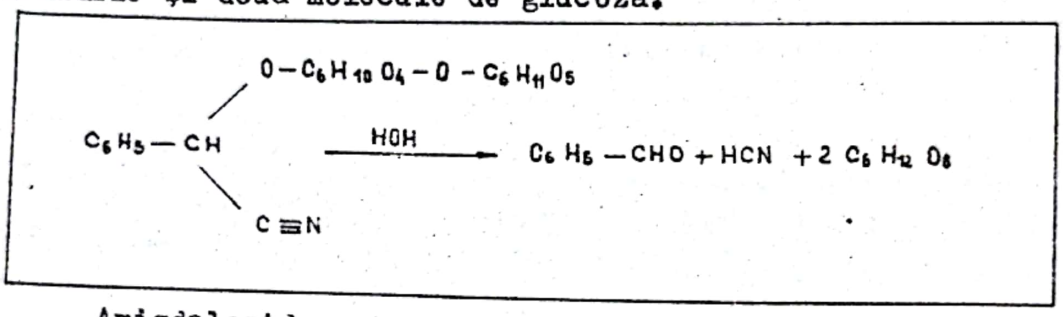
- Amygdalus communis varietatea dulcis,
- Amygdalus communis varietatea amara,

de unde şi produsele corespunzătoare, migdalele dulci şi migdale-

le amare, după gustul pe care îl au. Mirosul este aproape absent, însă la triturare cu apă, mai ales cele amare, dezvoltă miros de acid cianhidric.

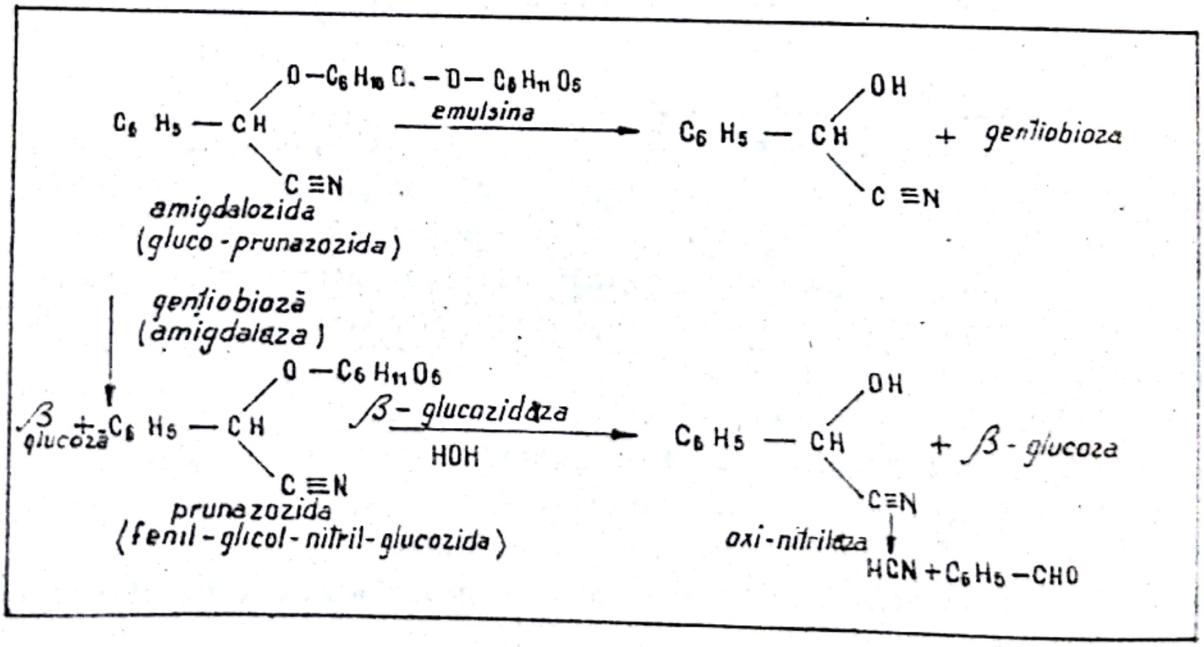
Compoziţia chimică.

Principiul activ este amigdalozida, o glicozidă cianogenetică, care prin hidroliză pune în libertate benzaldehidă, acid cianhidric şi două molecule de glucoză.



Amigdalozida este deci cianhidrina benzaldehidei.

Dacă hidroliza se efectuează în prezenţa unei enzime existente în migdale, emulsina, partea glucidică formată din două molecule de β-glucoză se desprinde ca atare sub forma genţiobiozei. Dacă însă hidroliza se execută cu ajutorul unei alte enzime, genţiobiaza, atunci din partea glucidică se scindează numai o singură moleculă de glucoză şi rezultă un nou glicozid, existent şi în florile de Prunus padus, denumit prunazozida.



In realitate emulsina constituie un complex enzimatic capabil de a realiza toate cele trei reacţii de hidroliză descrise mai sus.

Migdalele dulci conţin puţină emulsină, pe cînd migdalele amare conţin cu mult mai multă.

Mai conţin oze, protide şi 50-55% ulei gras, format din gliceridele acizilor oleic, linoleic, arahidonic şi lignoceric.

Intrebuinţări.

După îndepărtarea tegumentului, migdalele folosesc pentru obţinerea emulsiei de migdale (Potio Gummosa). Prin antrenare cu vapori de apă se obţine apa de migdale (Aqua Amygdalarum amarum). Astăzi, apa de migdale se obţine direct prin dizolvarea în apă a benzaldehid-cianhidrinei.

Aceasta are acţiune antitusivă datorită acidului cianhidric ce-l conţine.

Prin presarea la rece a seminţelor de migdale se obţine un ulei gras, foarte estimat în farmacie şi cosmetică (Oleum Amygdalarum).

FLORES SAMBUCI

Sambuci flores

Flori de soc.

Se înţeleg prin această denumire florile separate din inflorescenţe, recoltate de la arbustul Sambucus nigra (Caprifoliaceae), soc.

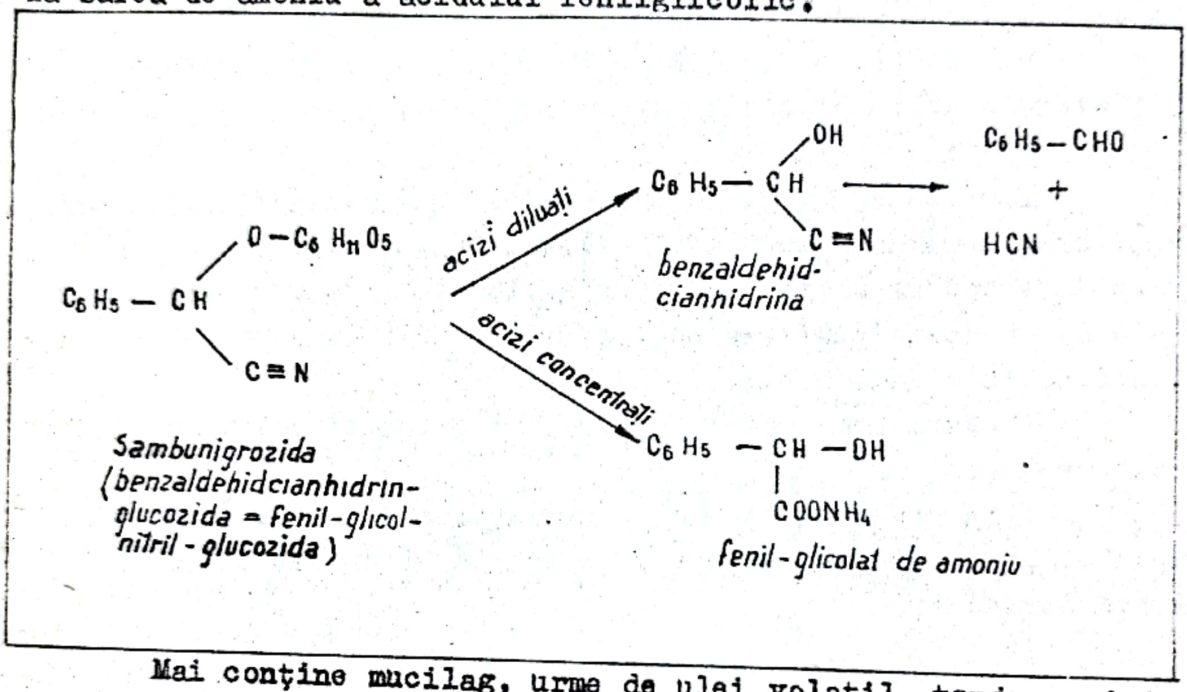
Prezintă inflorescenţe umbeliforme, de culoare albă, cu miros greţos, care după uscare se scutură şi se cern. Produsul propriu-zis este format numai din florile mici, cu un diametru de 5-6 mm, de culoare alb-gălbuie, alcătuite pe tipul 5, fără miros, cu gust dulceag, mucilaginos şi iute.

Compoziţia chimică.

Mirosul greţos al florilor proaspete este conferit de o serie de amine alifatice şi anume: etilamina, izobutilamina, izoamilamina.

Conţine o glicozidă cianogenetică, sambunigrozida sau benzaldehidcianhidrin-glucozida.

Prin hidroliză cu acizii diluaţi se descompune în benzaldehidă şi acid cianhidric, iar cu acizii concentraţi conduce la sarea de amoniu a acidului fenilglicolic.



Mai conţine mucilag, urme de ulei volatil, tanin, acizi organici, saponine, rutozid.

Intrebuinţări.

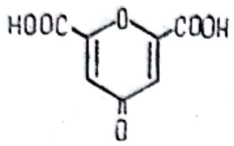
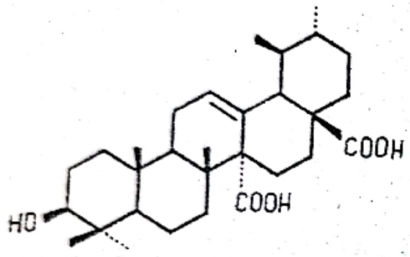
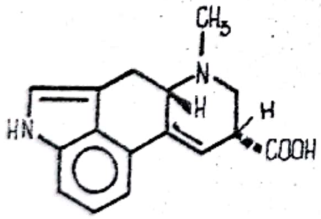
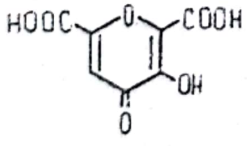
Are acţiune diaforetică (sudorifică), diuretică şi emolientă.

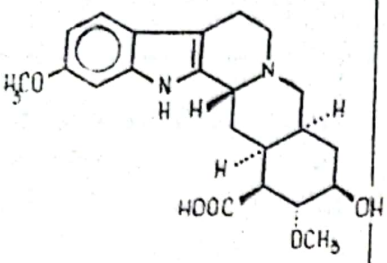
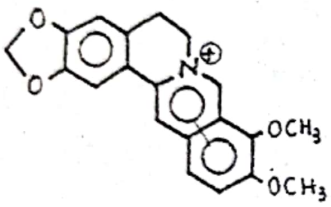
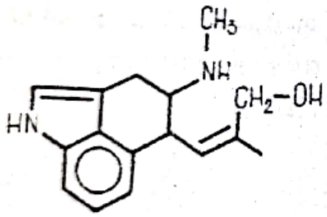
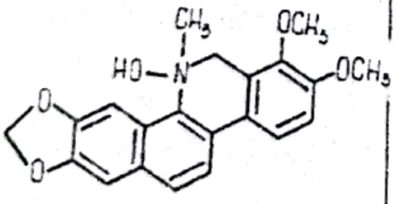
Se administrează sub formă de ceaiuri şi specii.

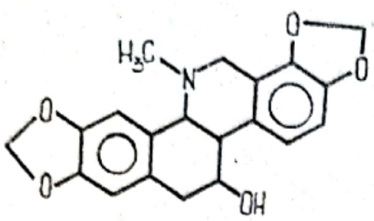
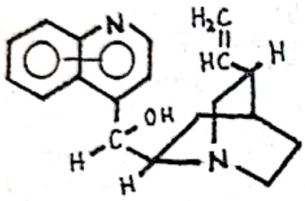
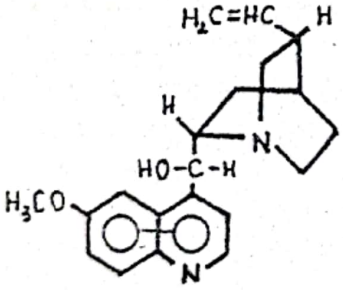
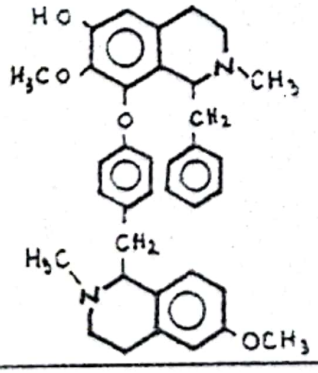
- oOo -

A D E N D A

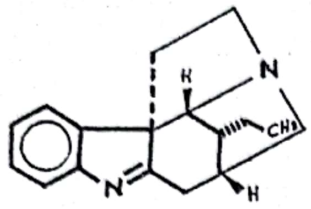
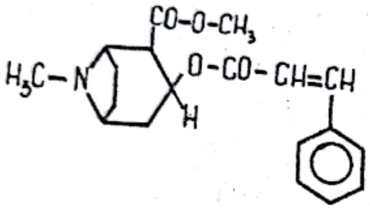
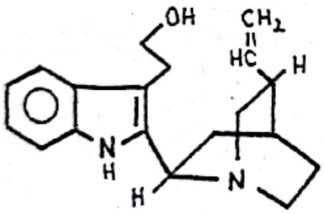
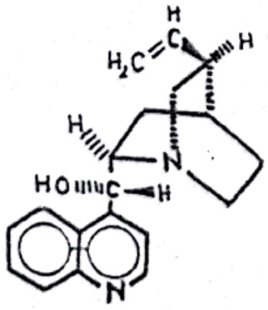
Scanned with OKEN Scanner

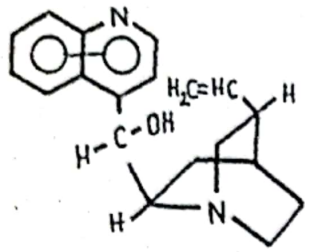
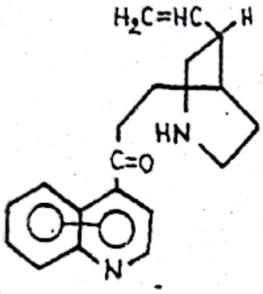
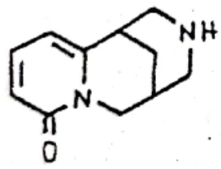
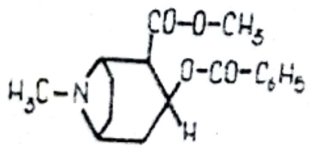
Denumirea Formula structurală	Formula brută Greutatea mol.	Starea de agregare Punct de topire
ACID CHELIDONIC acid 4-oxo-4H-piron-2,6-dicarboxilic 	$C_7H_4O_6$ 184,10	substanţă cristalină, 257°C, desc.
ACID CHINOVIC 	$C_{30}H_{46}O_5$ 486,67	cristale prismatice, 297°C, desc.
ACID IZOLIZERGIC 	$C_{16}H_{16}N_2O_2$ 268,34	substanţă cristalină, dihidrat, 218°C
ACID MECONIC acid 3-hidroxi-4-oxo-4-H-piron-2,6-dicarboxilic 	$C_7H_4O_7$ 200,10	substanţă cristalină, prin încălzire peste 100°C, pierde CO_2

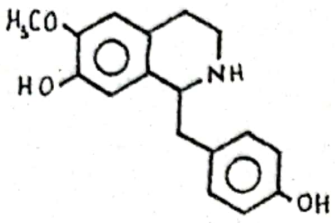
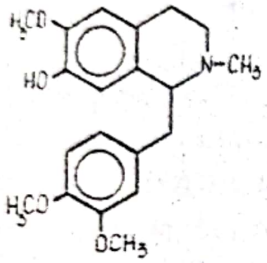
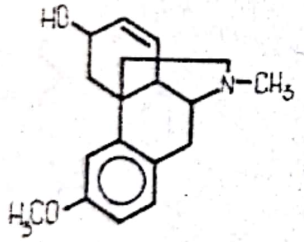
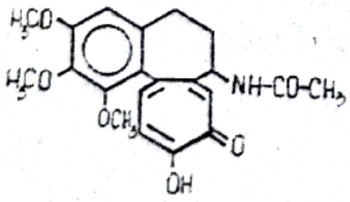
ACID REZERPIC 	$C_{22}H_{28}N_2O_5$ 400,46	substanţă cristalină, 241-243°C
BERBERINA 	$C_{20}H_{19}NO_5$ 353,36	cristale aciculare, galbene, 145°C
CHANOCLAVINA 	$C_{16}H_{20}N_2O$ 256,34	cristale prismatice sau poliedrice, 220-222°C
CHELERITRINA 	$C_{21}H_{19}NO_5$ 365,37	substanţă cristalină, 207°C

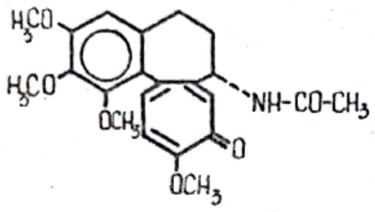
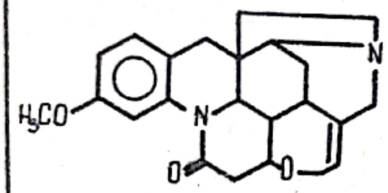
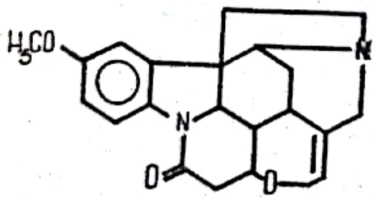
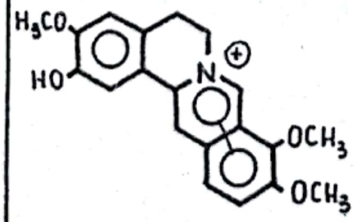
CHELIDONINA 	$C_{20}H_{19}NO_5$ 353,36	cristale prismatice, monoclinice, 135-136°C
CHINIDINA 	$C_{20}H_{24}N_2O_2$ 324,41	substanţă cristalină, triboluminiscentă, 174-175°C
CHININA 	$C_{20}H_{24}N_2O_2$ 324,41	cristale aciculare, ortorombice, triboluminiscente, 177°C
D-CHONDROCURINA 	$C_{36}H_{38}N_2O_6$ 594,68	cristale aciculare, subţiri, 232-234°C

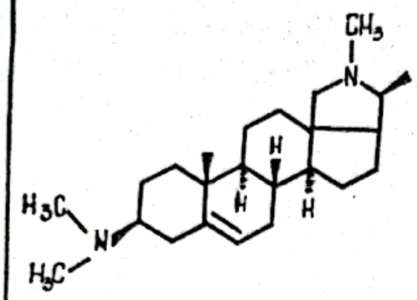
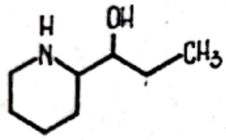
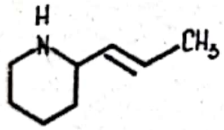
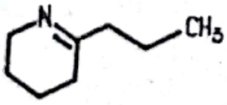
Scanned with OKEN Scanner

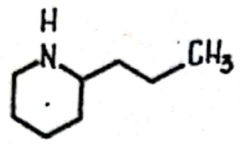
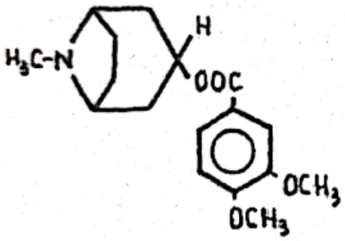
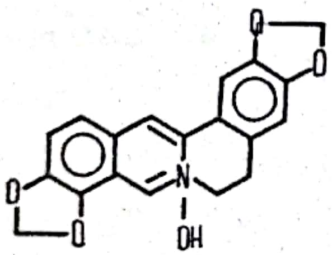
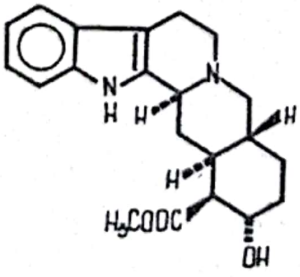
CHONDROFOLINA 	$C_{35}H_{36}N_2O_6$ 580,65	cristalizează sub formă de plăcuţe, 135°C
CINAMOILCOCAINA 	$C_{19}H_{23}NO_4$ 329,38	cristale aciculare, 121°C
CINCONAMINA 	$C_{19}H_{24}N_2O$ 296,40	cristale prismatice, ortorombice, triboluminiscente, 186°C
CINCONIDINA 	$C_{19}H_{22}N_2O$ 294,38	cristale prismatice, 210°C

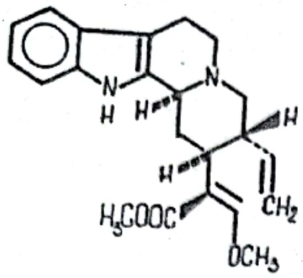
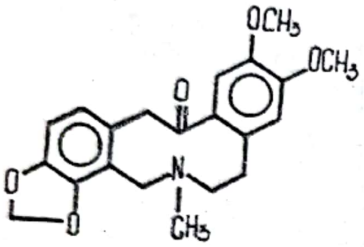
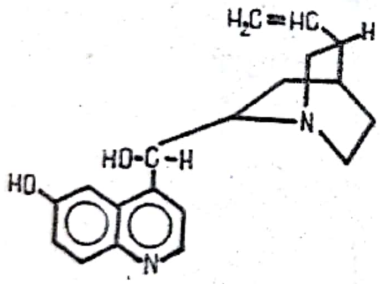
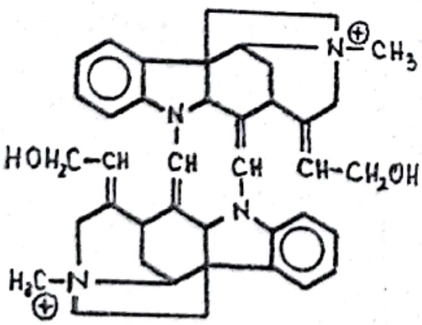
CINCONINA 	$C_{19}H_{22}N_2O$ 294,38	cristale aciculare sau prismatice, 265°C
CINCOTOXINA 	$C_{19}H_{22}N_2O$ 294,38	cristale aciculare, amare, 58-60°C, se formează prin rearanjarea structurii cinconinei sau cinconidinei prin fierbere cu acid acetic
CITIZINA 	$C_{11}H_{14}N_2O$ 190,24	cristale prismatice, ortorombice, 152-153°C
COCAINA 2 -carbometoxi-3-benzoxitropan 	$C_{17}H_{21}NO_4$ 303,35	cristalizează sub formă de tablete monoclinice, 98°C

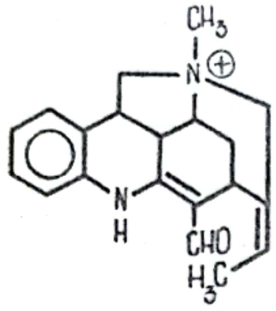
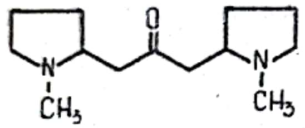
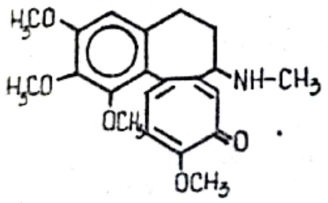
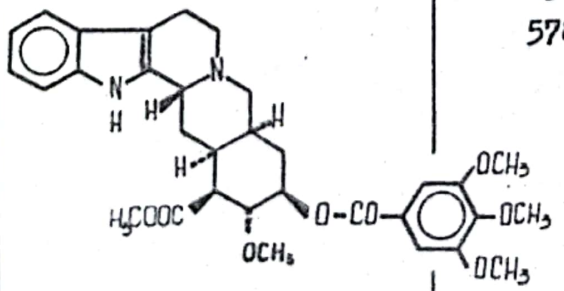
COCLAURINA 	$C_{17}H_{19}NO_3$ 285,33	cristalizează sub formă de plăcuțe sau tablete, 221°C
CODAMINA 	$C_{20}H_{25}NO_4$ 343,41	substanță cristalină, 127°C
CODEINA 	$C_{18}H_{21}NO_3$ 299,36	substanță cristalină, 154-156°C
COLCHICEINA 	$C_{21}H_{23}NO_6$ 385,40	substanță cristalină, galbenă, 178-179°C

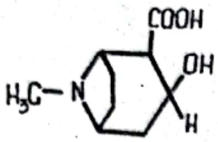
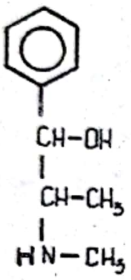
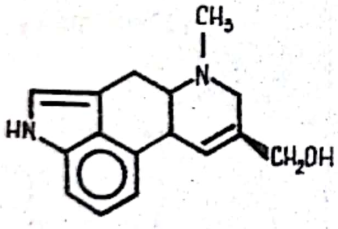
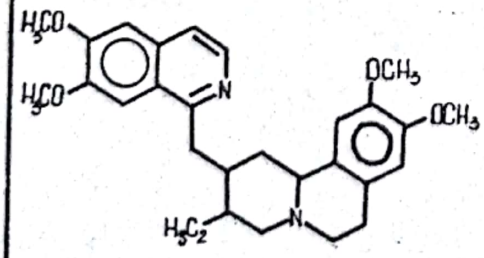
COLCHICINA 	$C_{22}H_{25}NO_6$ 399,43	substanţă cristalină, galben pal, 142-150°C
α-COLUBRINA 11-metoxi-stricnina 	$C_{22}H_{24}N_2O_3$ 364,43	cristale piramidale, 189-193°C
β-COLUBRINA 10-metoxi-stricnina 	$C_{22}H_{24}N_2O_3$ 364,43	substanţă cristalină, 222°C
COLUMBAMINA 	$C_{20}H_{21}NO_5$ 355,38	cristale aciculare, galben-portocalii, 194°C

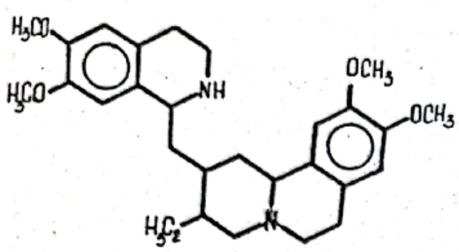
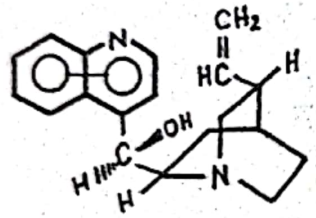
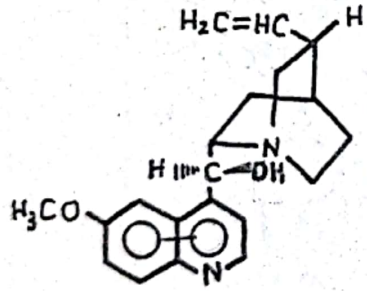
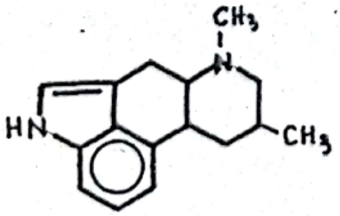
CONESSINA 	$C_{24}H_{40}N_2$ 356,58	cristalizează sub formă de plăcuţe, 127-128°C
CONHIDRINA 	$C_8H_{17}NO$ 143,22	substanţă cristalină, 121°C
β-CONICEINA 	$C_8H_{15}N$ 125,21	substanţă lichidă, p.f.= 168°C
γ-CONICEINA 	$C_8H_{15}N$ 125,21	substanţă lichidă, p.f.= 171°C

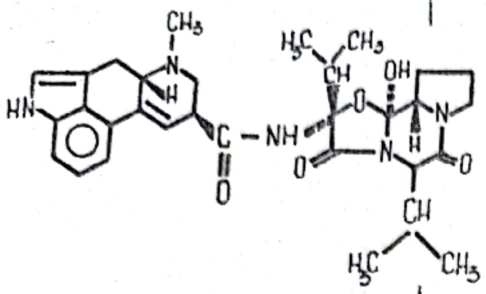
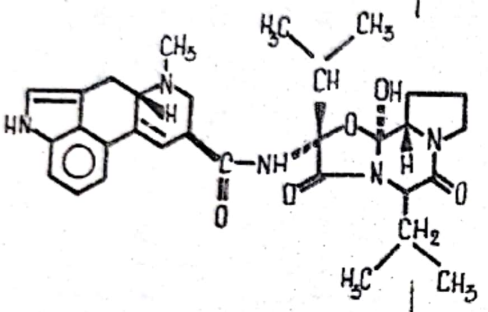
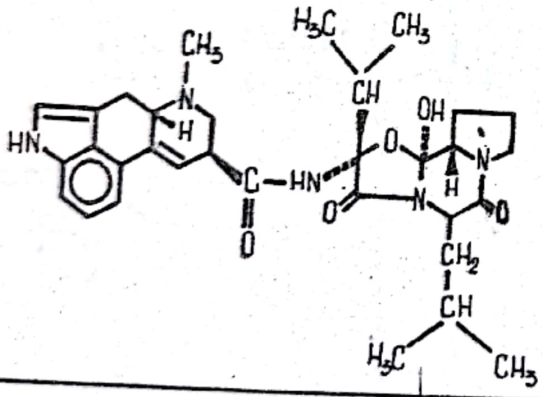
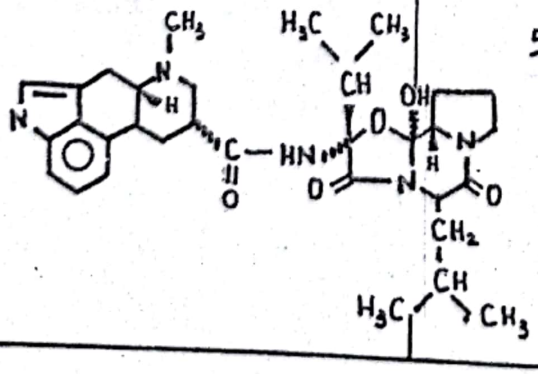
CONIINA 	$C_8H_{17}N$ 127,22	substanţă lichidă, p.f.= 166°C
CONVOLAMINA 	$C_{17}H_{23}NO_4$ 305,36	cristale prismatice, groase, 114-115°C
COPTIZINA 	$C_{19}H_{15}NO_5$ 337,32	cristale aciculare, gălbui, 218°C
CORINANTINA rauhimbina l-iohimbina 	$C_{21}H_{26}N_2O_3$ 354,43	cristale prismatice, groase, 225-226°C

CORINANTEINA 	$C_{22}H_{26}N_2O_3$ 366,44	substanţă cristalină, 103-107°C
CRIPTOPINA 	$C_{21}H_{23}NO_5$ 369,40	cristale prismatice, 220-221°C
CURREINA 	$C_{19}H_{22}N_2O_2$ 310,38	cristalizează sub formă de plăci monoclinice, 202°C
C-CURARINA I 	$C_{40}H_{44}N_4O^{++}$ 596,78	cristale aciculare, peste 350°C

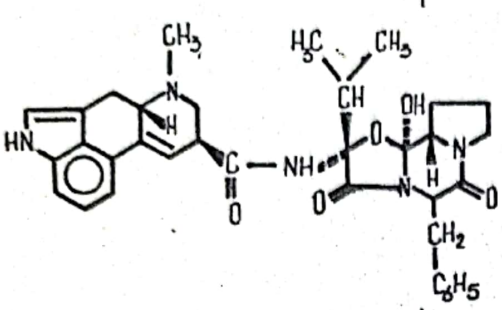
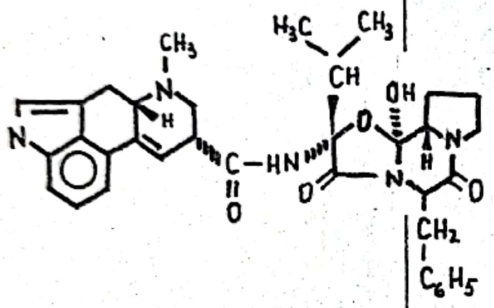
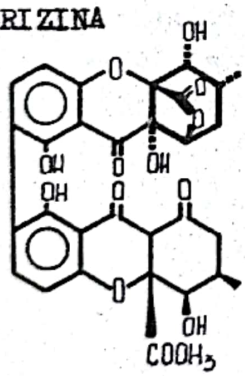
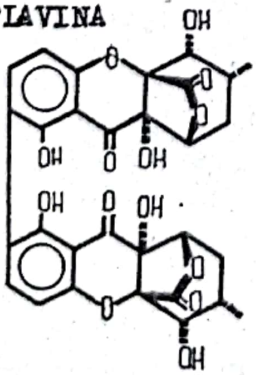
C-CURARINA III C-fluorocurarina 	$C_{20}H_{23}N_2O^+$ 307,42	cristalizează sub formă de baghete, 270-274°C, desc.
CUSCOHIGRINA 	$C_{13}H_{24}N_2O$ 224,34	lichid uleios
DEMECOLCINA N-dezacetil-N-metil-colchicină 	$C_{21}H_{25}NO_5$ 371,42	cristale prismatice, galben pal, 186°C
DESERPIDINA 11-desmetoxi-rezerpina 	$C_{32}H_{38}N_2O_8$ 578,64	cristalizează în trei forme (, ,) cu puncte de topire în jur de 230°C

ECGONINA acid 3 -hidroxi-2 - tropan carboxilic 	$C_9H_{15}NO_3$ 185,22	cristale prismatice, monoclinice, triboluminiscente, 198°C
EFEDRINA 	$C_{10}H_{15}NO$ 165,23	substanţă cristalină, forma L=34°C
ELIMOCLAVINA 	$C_{16}H_{18}N_2O$ 254,32	cristale prismatice, monoclinice, 248-252°C, desc.
EMETAMINA 	$C_{29}H_{36}N_2O_4$ 476,60	substanţă cristalină, 142-143°C

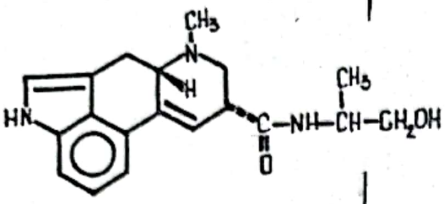
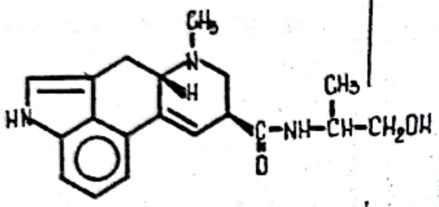
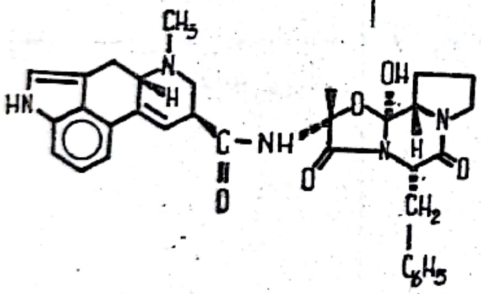
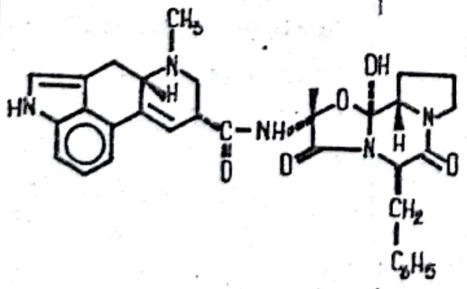
EMETINA 	$C_{29}H_{40}N_2O_4$ 480,63	pulbere amorfă, albă, 74°C
EPI-CHINIDINA 	$C_{20}H_{24}N_2O_2$ 324,41	cristalizează sub formă de foiţe lucioase, 113°C
EPI-CHININA 	$C_{20}H_{24}N_2O_2$ 324,41	lichid uleios, vîscos
ERGOCLAVINA 	$C_{30}H_{37}N_5O_5$ 574,64	substanţă cristalină, 228°C

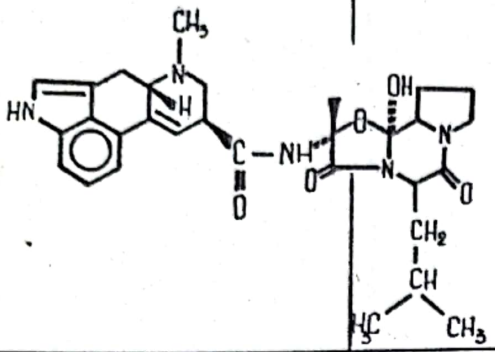
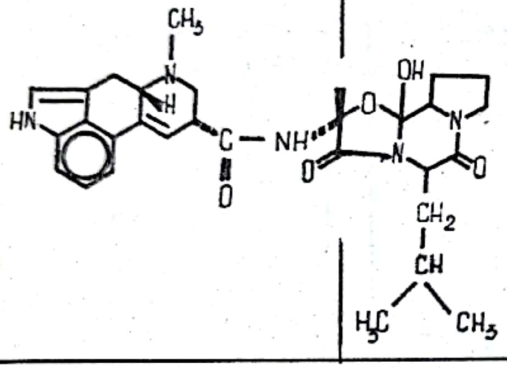
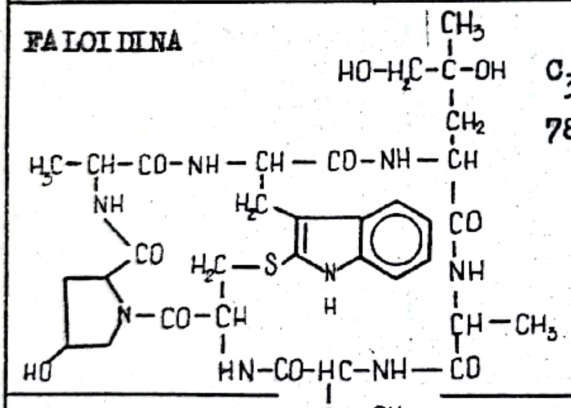
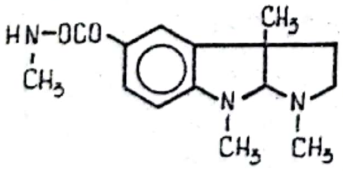
ERGOCORNINA 	$C_{31}H_{39}N_5O_5$ 561,66	cristale poliedrice, 182-184°C, desc.
ERGOCORNININA 	$C_{31}H_{39}N_5O_5$ 561,66	cristale prismatice, 228°C, desc.
ERGOCRIPTINA 	$C_{32}H_{41}N_5O_5$ 575,69	cristale prismatice, 212°C
ERGOCRIPTININA 	$C_{32}H_{41}N_5O_5$ 575,69	cristale aciculare, 240-242°C, desc.

Scanned with OKEN Scanner

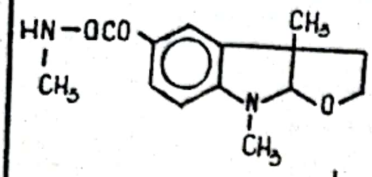
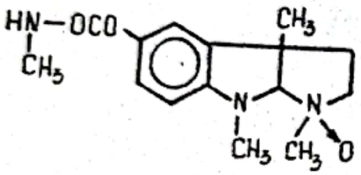
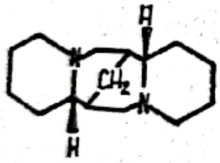
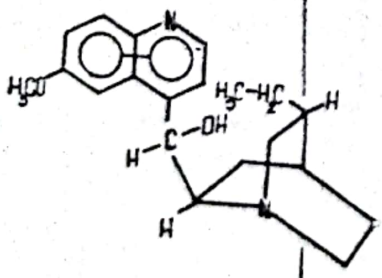
ERGOCRISTINA 	$C_{35}H_{39}N_5O_5$ 609,74	cristale ortorombice, 155-157°C
ERGOCRISTININA 	$C_{35}H_{39}N_5O_5$ 609,74	cristale prismatice, lungi, 226°C
ERGOCRIZINA 	$C_{31}H_{28}O_{14}$ 624,56	substanţă cristalină, galbenă, 285°C, desc.
ERGOFLAVINA 	$C_{30}H_{26}O_{14}$ 610,54	cristale aciculare, galbene, 350°C, desc.

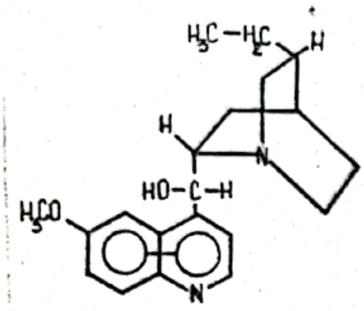
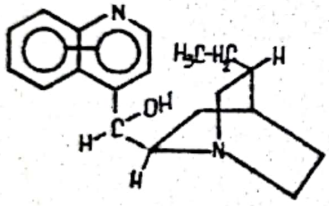
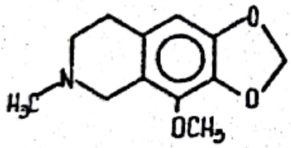
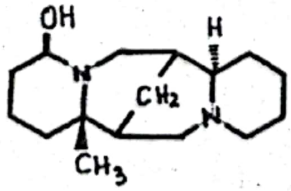
Scanned with OKEN Scanner

ERGOMETRININA 	$C_{19}H_{23}N_3O_2$ 325,39	cristale prismatice, groase, 196°C, desc.
ERGONOVINA 	$C_{19}H_{23}N_3O_2$ 325,39	cristale aciculare, fine, 162°C
ERGOTAMINA 	$C_{33}H_{35}N_5O_5$ 581,65	cristale prismatice, lungi, 212-214°C, desc.
ERGOTAMININA 	$C_{33}H_{35}N_5O_5$ 581,65	cristalizează sub formă de plăcuţe rombice, subţiri, 241-243°C

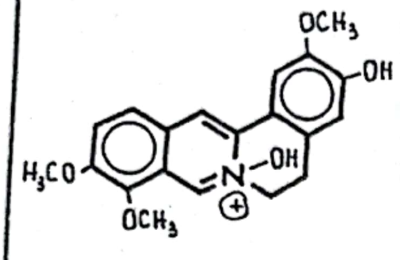
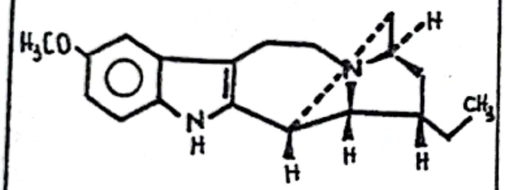
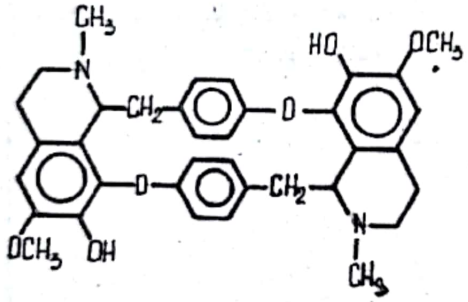
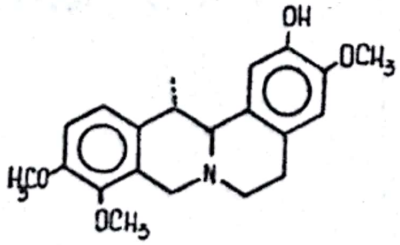
ERGOZINA 	$C_{30}H_{37}N_5O_5$ 547,64	cristale prismatice, 228°C, desc.
ERGOZININA 	$C_{30}H_{37}N_5O_5$ 547,64	cristale prismatice, 228°C, desc.
FALOIDINA 	$C_{35}H_{48}N_8O_{15}S$ 788,89	cristale aciculare, 280-282°C
FIZOSTIGMINA 	$C_{15}H_{21}N_3O_2$ 275,34	cristale prismatice, ortorombice, sfenoidale, 105-106°C

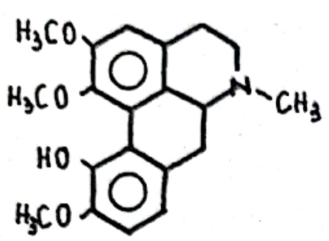
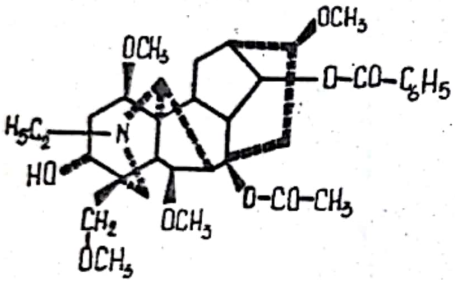
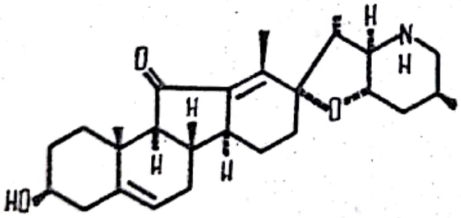
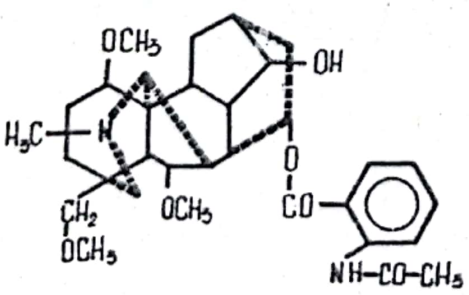
Scanned with OKEN Scanner

FIZOVENINA 	$C_{14}H_{18}N_2O_3$ 262,30	cristalizează sub formă de plachete, 124-125°C
GENESERINA 	$C_{15}H_{21}N_3O_3$ 291,34	cristale prismatice, rectangulare, 129°C
GENISTEINA 	$C_{15}H_{26}N_2$ 234,37	cristale aciculare, 108-110°C
HIDROCHINIDINA 	$C_{20}H_{26}N_2O_2$ 326,40	cristalizează sub formă de plachete, 169°C

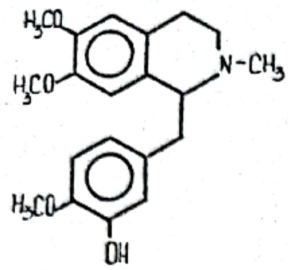
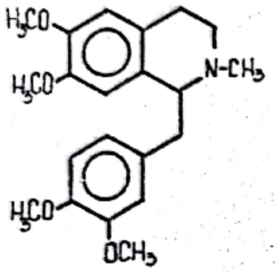
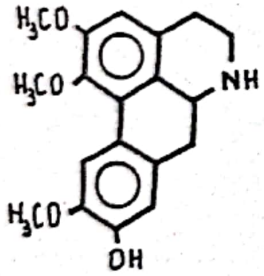
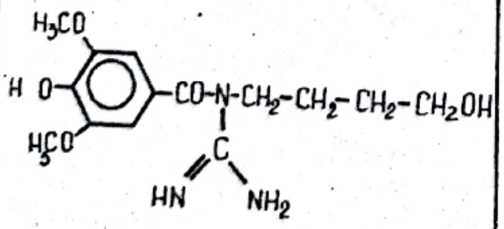
HIDROCHININA 	$C_{20}H_{26}N_2O_2$ 326,40	cristale aciculare, 172°C
HIDROCINCONINA 	$C_{19}H_{24}N_2O$ 296,40	cristale prismatice, 268-269°C
HIDROCOTARNINA 	$C_{12}H_{15}NO_3$ 221,25	cristalizează sub formă de plachete, 56°C
HIDROXILUPANINA 	$C_{15}H_{24}N_2O_2$ 264,36	substanţă cristalină, 169-170°C

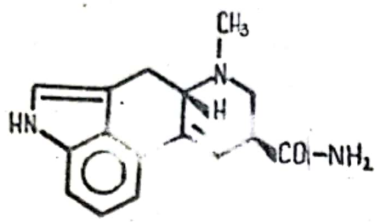
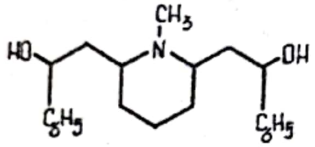
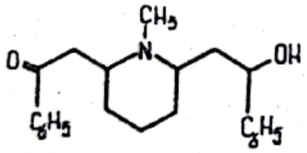
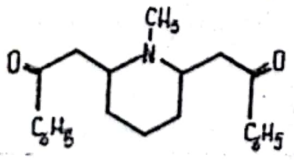
Scanned with OKEN Scanner

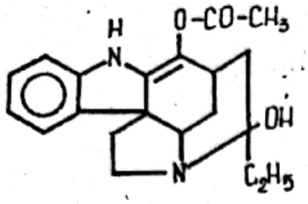
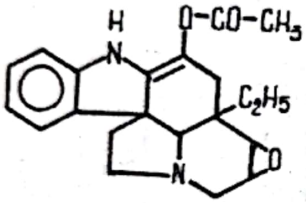
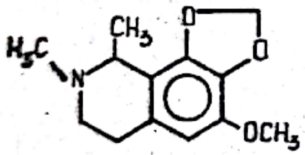
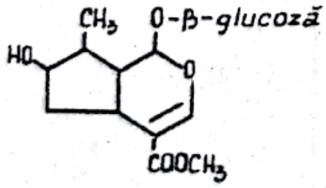
IATRORIZINA 	$C_{20}H_{20}N^{+}O_4$ 338,39	cristale aciculare, galbene, 206°C
IBOGAINA 	$C_{20}H_{26}N_2O$ 310,42	cristale aciculare sau prismatice, 152-153°C
IZOCONDODENDRINA 	$C_{36}H_{38}N_2O_6$ 594,68	cristale aciculare, 288°C
IZOCORIBULBINA 	$C_{21}H_{25}NO_4$ 355,42	cristalizează sub formă de foiţe, 179-180°C

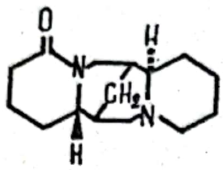
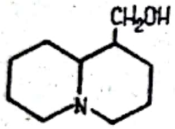
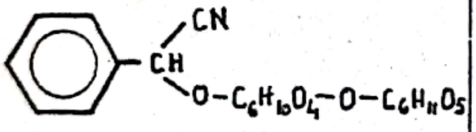
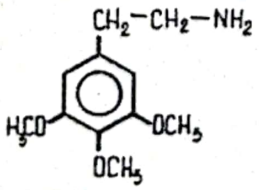
IZOCORIDINA 	$C_{20}H_{23}NO_4$ 341,39	cristalizează sub formă de plachete, 185°C
INDACONITINA 	$C_{34}H_{47}NO_{10}$ 629,72	cristale aciculare, 202-203°C
JERVINA 	$C_{27}H_{39}NO_3$ 425,59	cristale aciculare, 243-245°C
LAPACONITINA 	$C_{32}H_{44}N_2O_8$ 584,69	substanță cristalină, 217-218°C

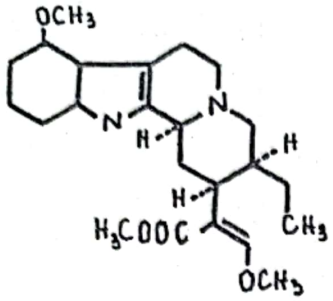
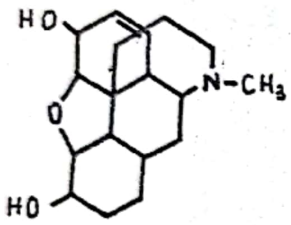
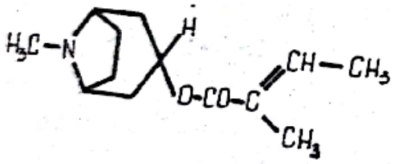
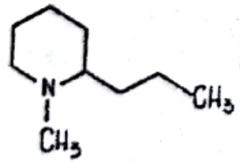
Scanned with OKEN Scanner

LAUDANINA 	$C_{20}H_{25}NO_4$ 343,43	cristale prismatice, ortorombice, 167°C
LAUDANOZINA 	$C_{21}H_{27}NO_4$ 357,43	substanţă cristalină, 114-115°C
LAUROTETANINA 	$C_{19}H_{21}NO_4$ 327,37	cristale aciculare, 125°C
LEONURINA 	$C_{14}H_{21}N_3O_5$ 311,33	substanţă cristalină, 193-194°C

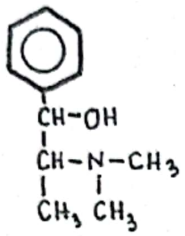
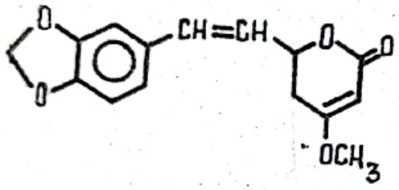
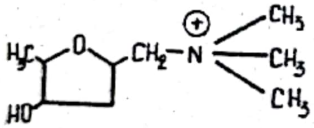
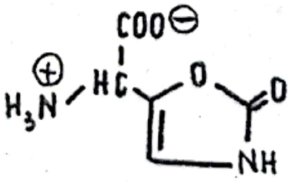
LIZERGAMIDA 	$C_{16}H_{17}N_3O$ 267,32	cristale prismatice, 242°C
LOBELANIDINA 	$C_{22}H_{29}NO_2$ 339,46	substanţă cristalină, 150°C
LOBELINA 	$C_{22}H_{27}NO_2$ 337,47	cristale aciculare, 130-131°C
LOBELANINA 	$C_{22}H_{25}NO_2$ 335,43	cristale aciculare, sau sub formă de rozetă, 99°C

LOCHNERIDINA 	$C_{20}H_{24}N_2O_3$ 340,41	cristale prismatice, 211-214°C
LOCHNERICINA 	$C_{21}H_{24}N_2O_3$ 352,42	substanţă cristalină, 190-193°C
LOFOFORINA 	$C_{13}H_{17}NO_3$ 235,27	lichid uleios, 140-145°C
LOGANINA 	$C_{17}H_{26}O_{10}$ 390,40	substanţă cristalină, 222-223°C

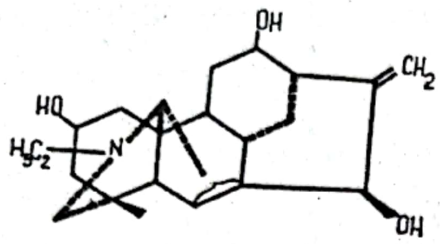
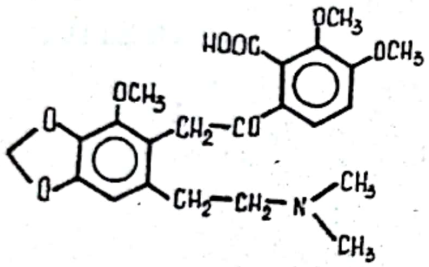
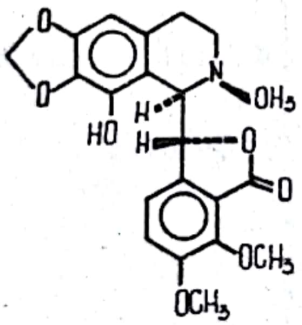
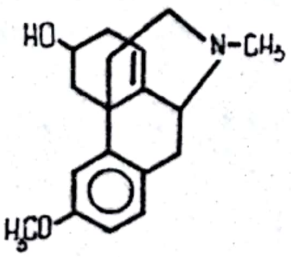
LUPANINA 	$C_{15}H_{24}N_2O$ 248,36	cristale prismatice, ortorombice, 98-99°C
LUPININA 	$C_{10}H_{19}NO$ 169,29	cristale prismatice, ortorombice, 68-69°C
MANDELONITRIL-GLICOZIDA 	$C_{14}H_{17}NO_6$ 295,28	forma D = prunazozida, cristale aciculare, 147-148°C, forma L = sambunigrozida, cristale aciculare, 151-152°C, forma DL = prulaurazozida, cristale aciculare, fine, 123-125°C
MESCALINA 	$C_{11}H_{17}NO_3$ 211,25	substanță cristalină, 35-36°C

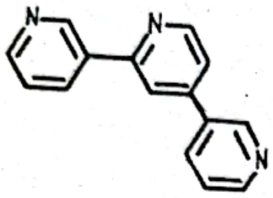
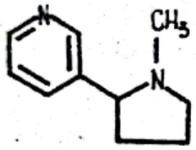
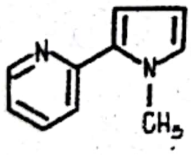
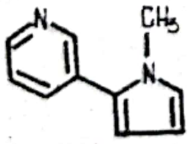
MITRAGININA 	$C_{23}H_{30}N_2O_4$ 398,49	pulbere amorfă, 102-106°C
MORFINA 	$C_{17}H_{19}NO_3$ 285,33	cristale prismatice, scurte, ortorombice, 254°C, desc.
METEILOIDINA 	$C_{13}H_{21}NO_4$ 255,31	cristale aciculare, late, 141-142°C
METILCONIINA 	$C_9H_{19}N$ 141,25	lichid uleios, p.f.= 173-174°C

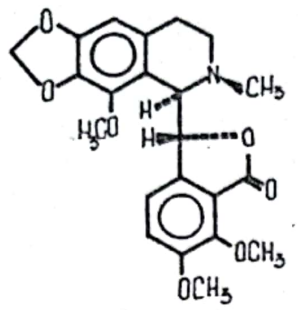
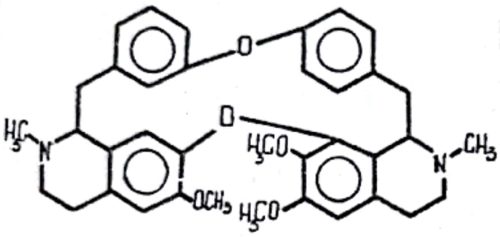
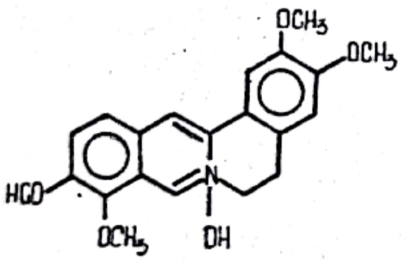
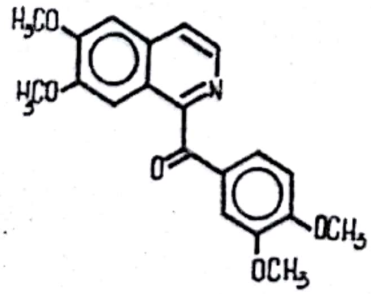
Scanned with OKEN Scanner

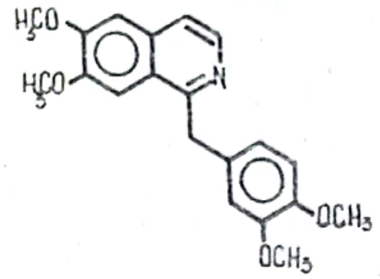
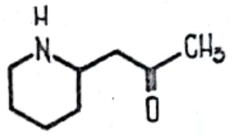
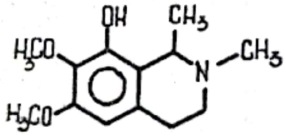
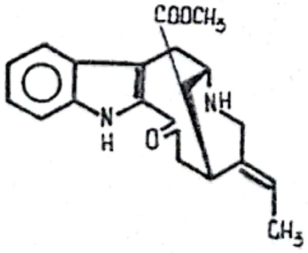
N-METILEFEDRINA 	$C_{11}H_{17}NO$ 179,25	substanţă cristalină, 87-88°C
METISTICINA 	$C_{15}H_{14}O_5$ 274,26	substanţă cristalină, 132-134°C
MUSCARINA 	$C_9H_{20}N^+O_2$ 174,26	cristale prismatice, 180-181°C
MUSCAZONA 	$C_5H_6N_2O_4$ 158,11	substanţă cristalină, 190°C, desc.

Scanned with OKEN Scanner

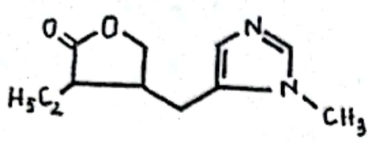
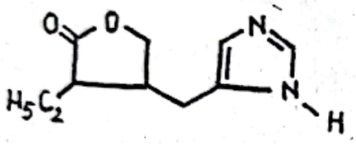
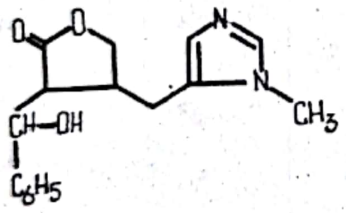
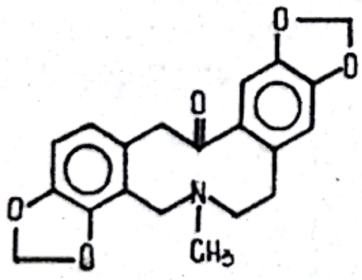
NAPELINA 	$C_{22}H_{33}NO_3$ 359,49	cristalizează sub formă de plăci rectangulare, 200-222°C, desc.
NARCEINA 	$C_{23}H_{27}NO_8$ 445,45	substanţă cristalină, foarte higroscopică, 138°C
NARCOTOLINA 	$C_{21}H_{21}NO_7$ 399,39	cristalizează sub formă de baghete rectangulare, 202°C
NEOPINA 	$C_{18}H_{21}NO_3$ 299,36	cristale aciculare, lungi, 127,5°C

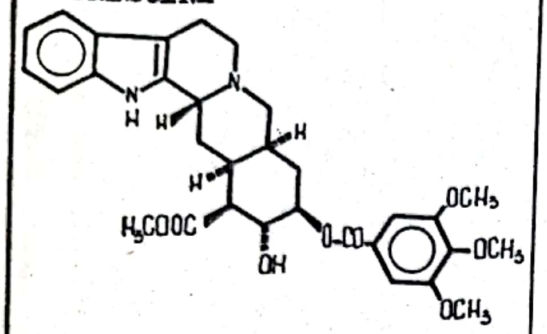
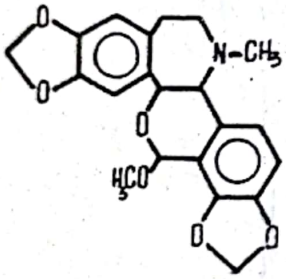
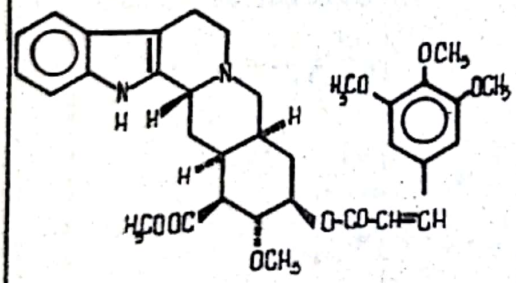
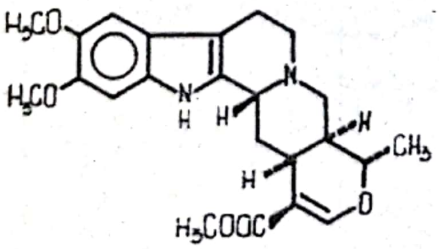
NICOTELINA 	$C_{15}H_{11}N_3$ 233,26	cristale prismatice, aciculare, 147-148°C
NICOTINA 	$C_{10}H_{14}N_2$ 162,23	lichid uleios, p.f. = 274°C
α-NICOTIRINA 	$C_{10}H_{10}N_2$ 158,20	substanţă lichidă, p.f. = 273°C
β-NICOTIRINA 	$C_{10}H_{10}N_2$ 158,20	substanţă lichidă, p.f. = 280-281°C

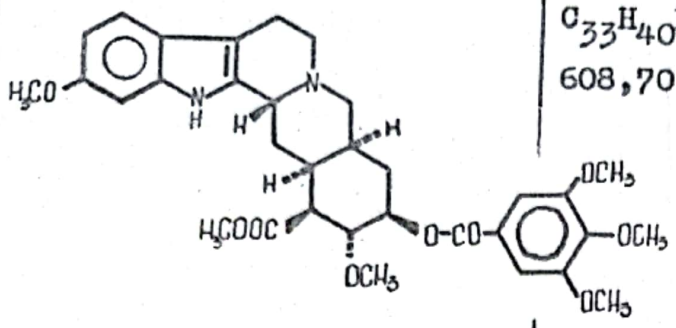
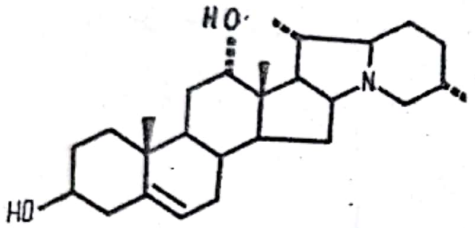
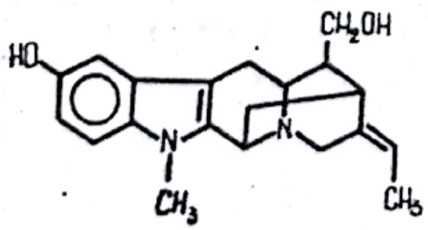
NOSCAPINA 	$C_{22}H_{23}NO_7$ 413,43	cristale prismatice, ortorombice, bisfenoidale, 176°C
OXIACANTINA 	$C_{37}H_{40}N_2O_6$ 608,71	substanţă cristalină, 216–217°C
PALMATINA 	$C_{21}H_{23}NO_5$ 369,40	cristale aciculare, verzi-gălbui, 250°C
PAPAVERALDINA 	$C_{20}H_{19}NO_5$ 353,36	substanţă cristalină, 208–209°C

PAPAVERINA 	$C_{20}H_{21}NO_4$ 339,38	cristale prismatice, ortorombice, triboluminiscente, 147°C
PELETIERINA 	$C_8H_{15}NO$ 141,22	lichid uleios, p.f. = 195°C
PELOTINA 	$C_{13}H_{19}NO_3$ 237,29	cristalizează sub formă de plachete, 112°C
PERIVINA 	$C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338,39	cristale prismatice, 218-221°C, desc.

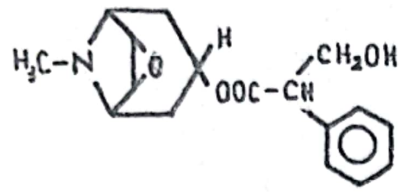
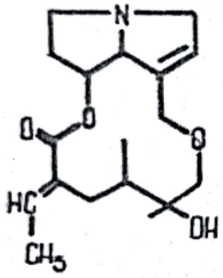
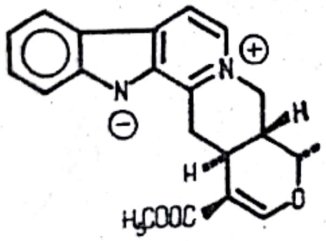
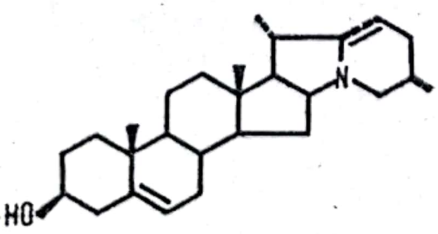
Scanned with OKEN Scanner

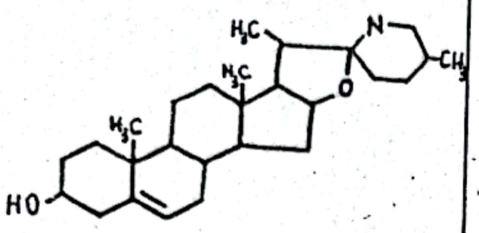
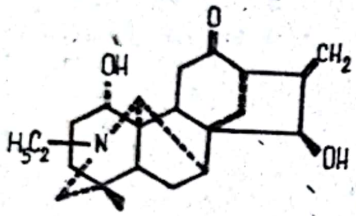
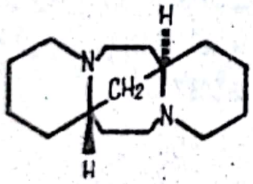
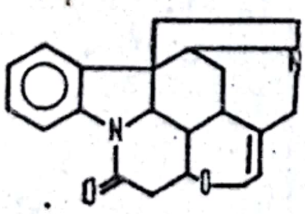
PILOCARPINA.- 	$C_{11}H_{16}N_2O_2$ 208,25	lichid uleios, sau substanţă cristalină, 34°C
PILOCARPIDINA 	$C_{10}H_{14}N_2O_2$ 194,23	lichid sirupos,
PILOZINA 	$C_{16}H_{18}N_2O_3$ 286,32	cristale aciculare, 179°C
PROTOPINA 	$C_{20}H_{19}NO_5$ 353,36	cristale prismatice, monoclinice, 208°C

RAUNESCINA 	$C_{31}H_{36}N_2O_8$ 564,62	cristale prismatice, hexagonale, 160-170°C
READINA 	$C_{21}H_{21}NO_6$ 383,39	substanţă cristalină, 252-254°C
RESCINAMINA 	$C_{35}H_{42}N_2O_9$ 634,71	cristale aciculare, fine, 238-239°C
REZERPILINA 	$C_{23}H_{28}N_2O_5$ 412,47	pulbere amorfă, 205-207°C

REZERPINA 	$C_{33}H_{40}N_2O_9$ 608,70	cristale prismatice, lungi, 264-265°C
RUBIJERVINA 	$C_{27}H_{43}NO_2$ 413,62	cristale aciculare, 240-246°C
SAROTAMNINA	$C_{30}H_{50}N_4$ 466,72	substanţă cristalină, 174°C
SARPAGINA 	$C_{19}H_{22}N_2O_2$ 310,38	cristale aciculare, 320°C, desc.

Scanned with OKEN Scanner

SCOPOLAMINA 	$C_{17}H_{21}NO_4$ 303,35	lichid vîscos
SENECIONINA 	$C_{18}H_{25}NO_5$ 335,39	cristalizează sub formă de plachete, 236°C
SERPENTINA 	$C_{21}H_{20}N_2O_3$ 348,39	cristalizează sub formă de baghete sau foiţe galbene, 158°C
SOLANIDINA 	$C_{27}H_{43}NO$ 397,62	cristale aciculare, lungi, 218-219°C

SOLASODINA 	$C_{27}H_{14}NO_2$ 413,62	cristalizează sub formă de plachete, hexagonale, 200-202°C
SONGORINA 	$C_{22}H_{31}NO_3$ 357,48	substanţă cristalină, 201-202°C
SPARTEINA 	$C_{15}H_{26}N_2$ 234,37	lichid uleios, vîscos, p.f. = 173°C
STRICNINA 	$C_{21}H_{22}N_2O_2$ 334,40	cristale prismatice, ortorombice, sfenoidale, 268-290°C